

ÜBER DAS VERHALTEN VON GLUKOSE,
TRIGLYZERIDEN UND FREIEN FETTSÄUREN
WÄHREND LANGDAUERNDER PARENTERALER
GLUKOSEZUFUHR BEI PERSONEN MIT
ASYMPTOMATISCHEM DIABETES MELLITUS

PETER MAIER

1973

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Über das Verhalten von Glukose,
Triglyzeriden und freien Fettsäuren
während langdauernder parenteraler
Glukosezufuhr bei Personen mit
asymptomatischem Diabetes mellitus.



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Maier
aus Nürtingen

München 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 1. 1973

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T

Einleitung	1
Zusammenfassung früherer Arbeiten	2
Eigene Untersuchungen	13
Versuchsordnung und Methodik	15
Ergebnisse	19
Diskussion	24
Zusammenfassung	31
Literaturverzeichnis	33
Übersichtstabellen	37
Abbildungen	39

E i n l e i t u n g

Nach heutigen Erkenntnissen stellt der Diabetes mellitus eine progressiv verlaufende Erkrankung dar. Vor der klinischen Manifestation durchläuft die Zuckerkrankheit Stadien, in denen sich bereits biochemische Störungen nachweisen lassen. Verschiedene Provokationstests dienen dazu, die Krankheit in einer möglichst frühen Phase zu erfassen. Diese Verfahren beruhen auf dem gemeinsamen Prinzip, das Verhalten des Blutzuckers nach Stoßbelastungen zu prüfen.

Wir haben es uns zur Aufgabe gemacht die Spiegel der Glukose, freien Fettsäuren und Triglyzeride im Serum und die Ausscheidung der Glukose im Urin unter langdauernden konstanten Belastungsbedingungen zu kontrollieren. Für unsere Versuche wählten wir Personen mit asymptomatischem Diabetes mellitus aus. Synonym kann dieses Stadium der Zuckerkrankheit auch als subklinischer (12) oder chemischer Diabetes (4) bezeichnet werden. Angesichts der Vielzahl diabetologisch gebräuchlicher Termini hielten wir uns an die von der WHO aufgestellte Nomenklatur und Stadieneinteilung (34). Danach ist der asymptomatische Diabetes gekennzeichnet durch eine pathologische Glukosetoleranz bei gleichzeitigem Fehlen klinischer Symptome.

Andere Autoren - Kohlenhydratstoffwechsel

Miller et al. (20) infundierten 10 %ige Glukose und Fruktose bei Gesunden und Diabetikern 1 Stunde lang mit einer Zufuhr-rate von 1,0 g/kg KG/h. Dabei kam es bei Fruktoseinfusionen zu einem halb so großen Blutzuckeranstieg wie nach entsprechen-der Glukosezufuhr. Die Ausscheidung der beiden Hexosen war bei Gesunden gleich groß. Bei Diabetikern wurde nahezu doppelt so viel Glukose ausgeschieden. 1956 fanden die Autoren bei der Wiederholung ihrer Belastungsversuche, daß die Fruktosurie bei allen Schweregraden des Diabetes gleich blieb, die Ausscheidung der Glukose hingegen mit der Schwere der Zuckerkrankheit zunahm.

Felber, Renold und Zahnd (13) führten unter anderem vergleichende Langzeitinfusionen mit Fruktose, Glukose, Galaktose und Sorbit bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern durch. Von einer lang-dauernden Zufuhr versprochen sich die Autoren einen genaueren Einblick in die Stoffwechselreserve gegenüber einer bestimmten Substanz.

Sie verabreichten die einzelnen Kohlenhydrate über 8 Stunden in einer Dosierung von 0,5 g/kg KG/h. Bei Gesunden erreichte der Blutzuckerspiegel nach 3 stündiger Glukoseinfusion einen Gleich-gewichtszustand (steady state) der bei 130 mg% lag. Bei Diabetikern stiegen die Blutglukosewerte bis über 500 mg% an und stellten sich in diesem Bereich auf ein "steady state" ein. Gleichzeitig war die Glukoseausscheidung im Urin bei Diabetikern erheblich größer als bei Stoffwechselgesunden. Daraus resultierte bei den diabetischen Versuchspersonen eine deutlich eingeschränkte Verwertung der Glu-kose. Bei Gesunden war die Utilisation von Fruktose, Galaktose und Sorbit nahezu gleich, während die Verwertung der Glukose etwas geringer war.

Moorhouse et al. (21) berichteten über vergleichende Untersuchungen bei gesunden Versuchspersonen und bei 14 Diabetikern. Sie führten die Glukoseinfusionen in Dosierungen zwischen 5-70 g/h bei Gesunden, und zwischen 5-45 g/h bei Zuckerkranken so lange durch, bis sich ein konstanter Glukosespiegel im Blut einstellte. Stoffwechselgesunde Versuchspersonen erreichten nach ca. 60 Minuten ein Maximum des Blutzuckerspiegels, daraufhin erfolgte ein Abfall, bis sich nach durchschnittlich 150-180 Minuten ein Gleichgewichtszustand einstellte. Bei Diabetikern zeigte sich nach einem kontinuierlichen Anstieg der Blutglukose ebenfalls ein Gleichgewichtszustand. Dieses Stadium wurde jedoch im Gegensatz zu den Stoffwechselgesunden erst nach 200-260 Minuten erreicht und stellte sich unabhängig von der Zufuhr rate immer auf höhere Blutzuckerwerte ein als bei der gesunden Kontrollgruppe. Für ihre Berechnungen benutzten die Autoren an Stelle des tatsächlichen Blutzuckerspiegels "den Blutzuckerzuwachs im Gleichgewicht". Darunter verstehen sie die Differenz zwischen mittlerem Glukosespiegel im Gleichgewicht und Nüchternblutzucker. Ihrer Ansicht nach erhalten sie dadurch bessere Vergleichswerte. Weiterhin errechneten die Autoren die sogenannte "removal rate" der Glukose als Differenz von Zufuhr rate und Urinausscheidung. Bei Diabetikern fanden sie eine gegenüber Stoffwechselgesunden erniedrigte "removal rate". Mit Hilfe der beiden angeführten Parameter machten sie Aussagen über die vom Gewebe aufgenommene Glukosemenge. Nach ihren Ergebnissen ist diese bei einer konstanten Zufuhrquote umgekehrt proportional der Differenz von Serumglukosespiegel und Nüchternblutzucker im Gleichgewicht zusätzlich der im Urin ausgeschiedenen Glukosemenge.

Seltzer und Harris (30) verabreichten zur Erschöpfung der insulinbildenden Reserve 6 Stoffwechselgesunden, 7 tolbutamid-

empfindlichen und 6 tolbutamidresistenten Personen 15 %ige Glukoseinfusionen über 5-7 Tage. Die Zufuhr betrug 450-600 g Glukose/die, zusätzlich wurden 230-300 g Kohlenhydrate/die per os gegeben. Bei den gesunden Versuchspersonen lagen die mittleren Blutglukosespiegel im Normbereich. Die zugeführten Kohlenhydrate, im Durchschnitt 717 g/Tag, wurden vollständig verwertet. Bei allen zuckerkranken Versuchspersonen fanden sie eine stark erhöhte Glukosekonzentration im Blut und im Urin. Unter diesen wiederum hatten die tolbutamidempfindlichen 98 % und die tolbutamidresistenten 36 % der zugeführten Kohlenhydrate im Körper zurückbehalten. Die Autoren errechneten außerdem einen sogenannten "insulogenic index" als Beziehung zwischen dem Spiegel der zirkulierenden Insulinaktivität und der Größe der augenblicklichen Blutzuckerkonzentration. Verglichen mit einem "insulogenic index" von 100 % als Ausdruck der stärksten sekretorischen Antwort bei Stoffwechselgesunden betrug der entsprechende maximale Index bei tolbutamidempfindlichen Personen 49 % und bei tolbutamidresistenten 17 %.

Perkoff et al. (24) infundierten Glukose 3-6 Stunden lang mit einer Zufuhrquote von 400 mg/Minute. Dabei zeigten die Blutzuckerspiegel nach 1 Stunde einen initialen Anstieg und Gipfel. Nach 3 Stunden spielten sie sich auf ein etwas über dem Nüchternwert liegendes Niveau ein. Aus dem Verlauf ihrer Kurven schlossen die Autoren auf eine initiale Stimulation der Insulinsekretion. Im Gegensatz dazu hatten Hlad et al. (17) bei früheren Versuchen mit vergleichbaren Glukosezufuhren konstante Blutzuckerspiegel erhalten, einen initialen Anstieg der Blutglukose konnten sie nicht beobachten.

Reaven und Farquhar (26) führten 3-stündige Glukoseinfusionen

bei Gesunden und bei Personen mit leichtem und schwerem manifestem Diabetes mellitus durch. Die Zufuhrquote betrug bei allen Probanden $0,36 \text{ g/kg KG/h}$. Während der letzten 14 Tage vor Versuchsbeginn erhielten alle Patienten eine ausgewählte Diät, die sich calorisch zu 85 % aus Kohlenhydraten zusammensetzte.

Bei allen 3 Versuchsgruppen kam es zu einem initialen Anstieg des Blutzuckers, daraufhin stellte sich nach ca. 90 Minuten Infusionsdauer ein konstanter Blutglukosespiegel ein. Dieser lag bei Stoffwechselgesunden bei $159 \text{ mg\%}$, bei Personen mit leichtem Diabetes zwischen $187\text{--}300 \text{ mg\%}$ und bei Personen mit schwerem Diabetes zwischen $286\text{--}486 \text{ mg\%}$. Die dazugehörigen Insulinspiegel lagen bei den Gesunden im Normbereich, bei den Diabetikern waren sie je nach Schweregrad der Erkrankung mäßig bis stark erniedrigt. Nach Ansicht der Autoren ist diese auffallend rasche Einstellung eines gleichmäßigen Blutzuckerspiegels auf die in den letzten 14 Tagen vor Versuchsbeginn verordnete kohlenhydratreiche Diät zurückzuführen.

Cerasi und Luft (5) führten bei Gesunden, Diabetikern und Akromegalen Glukoseinfusionen durch. Zunächst verabreichten sie ihren Versuchspersonen innerhalb von 3 Minuten eine Initialdosis von $0,5 \text{ g/kg KG}$ Glukose, anschließend infundierten sie bis nach Ablauf 1 Stunde 15 %ige Glukoselösung mit einer Zufuhrate von $10 \text{ mg/kg KG/Minute}$ ($\hat{=}$ $0,6 \text{ g/kg KG/h}$). Während der Versuchszeit und in den darauffolgenden 2 Stunden wurden in 10-minütigen Intervallen Blutzucker und Insulin bestimmt. Mit dieser Versuchsanordnung wollten die Autoren eine kräftige und langdauernde Stimulierung der Insulinsekretion erreichen, um somit den durch den Abfall des Blutzuckers ein-

setzenden physiologischen Rückkopplungsmechanismus auszu-
schalten. Unter den Versuchspersonen mit normaler intravenöser
Glukosetoleranz fanden sie einige, die auf die induzierte
Hyperglykämie mit einer verzögerten und verminderten Insu-
linsekretion reagierten. Die Autoren vermuteten, daß es sich
bei diesen Personen bereits um Prädiabetiker handelte. Sie
führten daraufhin ihre Versuche an einem größeren Kollektiv
durch und fanden dabei eine Bestätigung dieser Ergebnisse (6).

Andere Autoren - Fettstoffwechsel

In verschiedenen Untersuchungen wurde auf die enge Beziehung und Wechselwirkung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel hingewiesen. So fanden Dole (10) sowie Gordon und Cherkes (14) eine Erhöhung der Konzentration der freien Fettsäuren bei Patienten mit Diabetes mellitus. Außerdem beobachteten sie erstmalig bei Stoffwechselgesunden einen Abfall der freien Fettsäuren nach Glukosegabe.

Biermar et al. (3) stellten bei vergleichenden Untersuchungen einen verzögerten Abfall der freien Fettsäuren bei Patienten mit Diabetes mellitus gegenüber Stoffwechselgesunden fest.

Hales und Randle (16) fanden bei Diabetikern im Nüchternzustand eine Erhöhung der Blutglukose- und Insulinspiegel sowie der Konzentration der freien Fettsäuren. Stoffwechselgesunde Personen hingegen wiesen bei entsprechenden Blutzucker- und Insulinspiegeln deutlich niedrigere freie Fettsäurekonzentrationen auf. Die Autoren führten daraufhin bei verschiedenen Personengruppen Glukosebelastungen durch und untersuchten dabei das Verhalten der freien Fettsäuren. Als Probanden wählten sie Diabetiker, Stoffwechselgesunde sowie gesunde Personen, die auf eine kohlenhydratarme Diät eingestellt waren. Die Untersuchungen zeigten zunächst einheitlich, daß ein Anstieg der Blutglukose zu einem Abfall der freien Fettsäure-Spiegel führt. Ein deutlicher Unterschied bestand jedoch in der Steilheit des Abfalls der freien Fettsäuren. Die Stoffwechselgesunden erreichten die niedrigsten freien Fettsäure-Spiegel bereits 30 Minuten nach Glukosegabe, wohingegen bei den Diabetikern sowie bei den Versuchspersonen mit kohlenhydratarmer Diät, die

Konzentration der freien Fettsäuren frühestens nach 90-150 Minuten auf ein Minimum abfielen. Gleichzeitig fand sich bei den beiden zuletzt genannten Gruppen eine verzögerte hypoglykämische Wirkung des Insulins. Nach Ansicht der Autoren hemmen erhöhte Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren die Insulinwirkung auf die Muskulatur bzw. den Glukosestoffwechsel, sodaß Randle und Hales (25) den sogenannten "Glukose-Fettsäure Zyklus" als wichtigen pathogenetischen Mechanismus beim Diabetes mellitus postulierten.

Shafir und Gutman (31) untersuchten ebenfalls das Verhalten der freien Fettsäuren nach oraler Glukosebelastung. Sie fanden bei Gesunden einen steilen Abfall der freien Fettsäuren, der nach 1 Stunde immer Werte unter 0,200 mval/l erreichte. 2-3 Stunden nach der Glukosegabe kam es dann zu einem Wiederanstieg der freien Fettsäuren. Ca. 40 % der Versuchspersonen mit leichtem Diabetes mellitus zeigten ebenfalls ein solches Normalverhalten, weitere 40 % der Diabetiker hingegen ließen einen deutlich verzögerten Abfall der freien Fettsäuren erkennen, wobei die niedrigsten Spiegel im Gegensatz zu den Stoffwechselgesunden erst nach 2 Stunden erreicht wurden. Die restlichen 20 % der diabetischen Gruppe reagierten nur mit einem geringgradigen Abfall der freien Fettsäuren nach Glukosebelastung.

Die Autoren errechneten aus der Steilheit des Abfalls der freien Fettsäuren den sogenannten KF-Wert und hielten diesen trotz der uneinheitlichen Ergebnisse bei leichten Diabetikern für ein zusätzliches Kriterium zur Erfassung einer diabetischen Stoffwechsellage.

Scriba et al. (29) führten vergleichende Untersuchungen über

Glukosebelastungsmethoden durch. Sie fanden unter anderem eine Erhöhung der diagnostischen Treffsicherheit bei der Durchführung des einfachen i.v. Glukosetoleranztestes mit gleichzeitiger Bestimmung der freien Fettsäuren. Bei der koordinierten Bestimmung des Blutzuckers und der freien Fettsäuren in 10-minütigen Abständen nach i.v. Glukosebelastung zeigte sich eine gewisse Gesetzmäßigkeit im Verhalten der freien Fettsäuren. Bei Stoffwechselgesunden erfolgte zunächst ein Abfall der freien Fettsäuren und spätestens nach 64 Minuten ein Wiederanstieg, während bei diabetischen Patienten ein kontinuierlicher Abfall bis zur 34. Minute beobachtet wurde. Das Ausbleiben des Wiederanstieges der freien Fettsäuren nach Glukoseinjektion werten die Autoren als Zeichen einer diabetischen Stoffwechselstörung und konnten eine gute Übereinstimmung mit gleichzeitig erniedrigten bzw. suspekten KG-Werten finden. Sie empfahlen daher als zusätzliches Kriterium zur Diagnose einer diabetischen Stoffwechselstörung das Verhalten der freien Fettsäuren heranzuziehen.

Nach den Untersuchungen der Autoren war es nicht möglich, Diabetiker und Nichtdiabetiker auf Grund der verschiedenen Höhe der Nüchternkonzentration an freien Fettsäuren im Serum klar voneinander zu trennen. Auch die Berücksichtigung der unterschiedlichen Geschwindigkeit mit der die freien Fettsäuren aus dem Serum eliminiert werden, ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

De Caro et al. (9) untersuchten ebenfalls das Verhalten der freien Fettsäuren nach intravenöser Glukosebelastung. Sie fanden bei Patienten mit arteriosklerotischen Erkrankungen zu 53 % und bei Patienten mit Übergewicht zu 41 % einen

deutlich verzögerten Abfall der freien Fettsäuren. Die Werte entsprachen denen der diabetischen Vergleichsgruppe. Das pathologische Verhalten der freien Fettsäuren normalisierte sich unter Behandlung mit Tolbutamid oder Methopyron.

Opie und Walfish (22) bestimmten bei adipösen Patienten die Nüchternkonzentrationen der freien Fettsäuren und fanden eine enge Beziehung zwischen dem Grad der Übergewichtigkeit und der Höhe der freien Fettsäurespiegel.

Sailer et al. (28) untersuchten Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel, Umsatzrate der freien Fettsäuren und freie Fettsäuren-Einbaurate in Plasmatriglyzeride bei Diabetikern. Sie fanden bei Diabetikern einen geringeren Einbau von freien Fettsäuren in Plasmatriglyzeride als auf Grund ihrer hohen freien Fettsäure-Konzentrationen zu erwarten war. Der Umsatz der freien Fettsäuren war bei einem Blutzuckerspiegel im Bereich um 200 mg% am niedrigsten, sowohl bei Anstieg der Blutglukose über diesen Bereich als auch bei einem Absinken unter diesen Wert wurde eine Steigerung der Umsatzrate beobachtet. Nach Ansicht der Autoren ist dieser Befund wohl so zu interpretieren, daß bei hohen Blutzuckerwerten, das heißt, bei zunehmender diabetischer Dekompensation mit entsprechender Glukoseverwertungsstörung, in vermehrtem Ausmaß freie Fettsäuren zur Verbrennung herangezogen werden. Wird jedoch unter Einwirkung von Insulin der Blutzuckerspiegel unter einen bestimmten Bereich gesenkt, so werden, offenbar als Folge des geringen Angebotes an Blutglukose, in zunehmendem Ausmaß freie Fettsäuren zur Energiegewinnung umgesetzt; dieser Mechanismus soll über das sympathische Nervensystem gesteuert werden. Weiterhin fanden

die Untersucher bei Blutzuckerwerten um 250 mg% die höchste Einbaurate von freien Fettsäuren in Plasmalipoproteinen, bei Blutzuckerspiegeln ober- und unterhalb dieses Bereiches fand sich eine Abnahme der Einbaurate. Nach Meinung der Autoren könnte dieser Umstand als Folge einer zu geringen Bereitstellung von Alpha-Glycerophosphat in der Leber durch Mangel an Substrat bei Hypoglykämie bzw. Mangel an wirksamem Insulin bei diabetischer Dekompensation betrachtet werden.

Soloff et al. (32) kontrollierten über 5 Stunden nach peroraler Verabreichung von 100 g Glukose die Konzentrationen der freien Fettsäuren. Als Versuchspersonen wählten sie Stoffwechselgesunde sowie Patienten mit Koronarerkrankungen und Patienten mit Diabetes mellitus. Bei der gesunden Kontrollgruppe fielen die Spiegel der freien Fettsäuren nach 1 Stunde steil bis unter 0,200 mval/l ab und blieben während der folgenden 2 Stunden in diesem Bereich. Daran anschließend kam es bis zur 5. Stunde zu einem Wiederanstieg der freien Fettsäuren bis knapp unter den Nüchternwert. Die diabetische Gruppe zeigte ein völlig anderes Verhalten der freien Fettsäuren. Die Werte fielen nur verzögert ab und lagen 1 Stunde nach Versuchsbeginn immer oberhalb 0,200 mval/l. Im Gegensatz zu den Stoffwechselgesunden kam es noch zu einem weiteren kontinuierlichen Abfall der freien Fettsäuren bis zum Ende der 3. Stunde, erst dann konnte ein allmählicher Wiederanstieg beobachtet werden. Nach 5 Stunden lagen die Spiegel immer noch deutlich unter dem Nüchternwert. Patienten mit Koronarerkrankungen konnten entsprechend dem Verhalten der freien Fettsäuren in 2 Gruppen eingeteilt werden. Etwa ein Drittel dieser Versuchspersonen zeigte wie die Stoffwechselgesunde Gruppe einen steilen Abfall der freien Fettsäuren bis

unter 0,200 mval/l und erst spät einen raschen Wiederanstieg der häufig sogar den Ausgangswert übertraf. Die anderen 2 Drittel ähnelten weitgehend der diabetischen Versuchsgruppe. Sie hatten im Mittel leicht erhöhte Nüchternkonzentrationen der freien Fettsäuren und ließen nach Glukosebelastung ebenfalls einen deutlich verzögerten Abfall der freien Fettsäuren erkennen.

Paulsen et al. (23) führten bei 66 Übergewichtigen Kindern im Alter von 4-16 Jahren orale Glukosebelastungen durch und bestimmten neben der Blutglukose das Insulin sowie die freien Fettsäuren. Als Kontrollgruppe dienten ihnen 10 altersentsprechende normalgewichtige Kinder bei denen in der Familie kein Diabetes bekannt war. Bei nahezu allen Kindern stellten sie einen Hyperinsulinismus fest, gleichzeitig fanden sie in 23 % der Fälle eine pathologische Glukosetoleranz. Bezüglich des Verhaltens der freien Fettsäuren fanden sie nach Glukosegabe einen raschen Abfall der freien Fettsäuren und nur in einigen Fällen einen etwas verzögerten Wiederanstieg bis zum Ausgangswert. Einen verzögerten Abfall der freien Fettsäuren wie Bierman 1957 und Randle ihn bei Übergewichtigen Erwachsenen gefunden hatten, konnten die Untersucher bei Übergewichtigen Kindern nicht feststellen.

Eigene Untersuchungen

Wir führten bei 10 Personen mit asymptomatischem Diabetes intravenöse Infusionen mit Glukoselösungen durch. Als asymptomatische Diabetiker bezeichneten wir gemäß der Definition der WHO Personen, die bei normalen Nüchternblutzuckerwerten und Fehlen klinischer Symptome eine pathologische Glukosetoleranz aufwiesen. Als Suchreaktion diente uns der einfache orale Glukosebelastungstest mit 100 g Glukose gelöst in 400 ml Wasser. Wir beurteilten als pathologisch 60 Minuten Werte über 200 mg% und 120 Minuten Werte über 140 mg%. Außerdem berücksichtigten wir eine Herabsetzung der Glukosetoleranz bei Personen jenseits des 50. Lebensjahres (7, 18). Die klinischen Daten der Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Den Versuchspersonen im Alter von 20 - 72 Jahren wurde eine 10 %ige elektrolytfreie Glukoselösung intravenös verabreicht. Eine konstante und genau dosierte Zufuhr wurde durch eine Infusionspumpe vom Typ Harvard Med. Comp. Dover Mass. USA gewährleistet, bei der mit Hilfe eines Stufenschalters und eines stufenlosen Reglers jedes erforderliche Flüssigkeitsvolumen eingestellt werden konnte. Die Glukose wurde in Relation zum Körpergewicht und zur Zeiteinheit verabreicht, die Infusionszeit betrug pro Versuch $5 \frac{3}{4}$ Stunden (345 Minuten). Auf Grund der bei uns durchgeführten Voruntersuchungen an stoffwechselgesunden Personen (35) hielten wir Zufuhrquoten von 0,5 g/kg KG/h und 1,0 g/kg KG/h für zweckmäßig. Wir führten jeweils 5 Infusionen mit den angeführten Dosierungen durch.

Tabelle 1

Klinische Daten der 10 männlichen Versuchspersonen mit pathologischer oraler Glukosetoleranz (GTT).

Name	Alter	Größe	Gewicht	Klin. Diagnose	GTT : mg %		
	Jahr	cm	kg		Nü.	1 Std.	2 Std.
G.A.	51	173	76	Gicht	67	150	142
B.P.	20	172	83	Adipositas	72	160	103
K.G.	56	158	47	Fettleber	75	190	160
W.A.	29	167	74	Hypertonie	75	172	153
L.L.	72	182	64	Oblit. Angio- pathie	127	186	150
B.J.	60	166	70	Oblit. Angio- pathie	69	180	140
M.F.	55	167	66	Oblit. Angio- pathie	85	175	130
S.J.	46	168	57	idiopath. Hyper- cholesterinämie (Typ II nach Fredrickson)	102	230	130
K.H.	40	174	80	Gicht	122	180	137
P.K.	42	170	66	symptomlos	102	191	145

Versuchsanordnung und Methodik:

Die Versuchspersonen wurden nach einer 12-stündigen Fastenpause in nüchternem Zustand einbestellt. Sie erhielten vor Beginn des Versuchs eine abgemessene Menge Brombeerblättertee zu trinken, die dem anschließend pro Stunde zugeführten Flüssigkeitsvolumen entsprach. Durch diese Maßnahme sollten die Versuchspersonen annähernd in ein Flüssigkeitsgleichgewicht gebracht werden, um somit auch bei niederen Zufuhrquoten zu Versuchsbeginn eine ausreichende Harndiurese zu erhalten. Die Urinproben wurden in halbstündlichen Zeitabständen durch Spontanmiktion gewonnen und sofort bei 4°C aufbewahrt, um ein Bakterienwachstum zu verhindern. Die Blutentnahme erfolgte aus einer Kubitalvene über eine Braunnüle ebenfalls in 30-minütigen Abständen. Die Bestimmung des Blutzuckers im Serum führten wir mit Hilfe des UV - Tests der Firma C.F. Boehringer durch, dabei wird enzymatisch mit Hexokinase Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase die d-Glukose bestimmt. Die quantitative Harnzuckerbestimmung erfolgte nach derselben Methode. Alle Serum- und Uringlukoseproben wurden innerhalb von 24 Stunden aufgearbeitet. Aus den Blutproben ermittelten wir außerdem die Neutralfette und die freien Fettsäuren zunächst nüchtern, dann nach 75 Minuten und anschließend in 90-minütigen Abständen bis Infusionsende. Bei der Bestimmung der Neutralfette hielten wir uns an die von Eggstein (11) angegebene Methode, die Analyse der freien Fettsäuren erfolgte nach Trout (33).

Ergebnisse:

Verhalten der Blutglukosespiegel.

5 Versuchspersonen wurde eine 10 %ige Glukoselösung in einer Dosierung von 0,5 g/kg KG/Std. über 5 $\frac{3}{4}$ Stunden parenteral zugeführt (Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 2). Bei allen Probanden lagen die Nüchternblutzuckerwerte noch im Bereich der Norm, im Mittel bei 104,5 mg%. Unter der Infusion (siehe Abb. 1) kam es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Blutglukosespiegel, die nach 135 Minuten ein Maximum von durchschnittlich 314 mg% erreicht hatten (die Einzelwerte streuten zwischen 249 und 395,5 mg%). Anschließend zeigte die Kurve einen nahezu gleichmäßigen Abfall bis zur 255. Minute. Zu diesem Zeitpunkt lagen die Blutzuckerwerte im Mittel bei 220 mg%. Bis zum Ende der 5 $\frac{3}{4}$ -ständigen Infusionszeit traten dann nur noch geringgradige Schwankungen der Blutglukosespiegel auf. Sehr wahrscheinlich war in diesem Zeitraum ein gewisser Gleichgewichtszustand zwischen Ein- und Ausfuhr erreicht. 5 weiteren Versuchspersonen wurde die 10 %ige Glukoselösung mit der doppelten Zufuhrquote von 1,0 g/kg KG/Std. parenteral infundiert (Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 3). Auch hierbei zeigten die Glukosespiegel (siehe Abb. 2) einen gleichmäßigen jedoch erheblich steileren Anstieg als bei einer Dosierung von 0,5 g/kg KG/Std. Der höchste Wert wurde etwas später nach 165 Minuten erreicht und lag im Mittel mit 476 mg% deutlich höher. Im weiteren Verlauf zeigte sich wiederum ein kontinuierlicher Abfall bis zum Ende der Infusionszeit. Die Blutglukosespiegel lagen nach 345 Minuten mit durchschnittlich 298 mg% immer noch in deutlich hyperglykämischen Bereichen. Ein Gleichgewichtszustand stellte sich bei dieser Zufuhr rate nicht ein.

Tabelle 2

Einzel- und Mittelwerte der Glukosespiegel im Serum bei asymptomatischen Diabetikern unter intravenöser Zufuhr von 0,5 g/kg KG/Std. Glukose (Versuchspersonen n = 5).

Infusionsdauer min.	Serumglukosespiegel					Mittelwert mg %
	B.P.	S.J.	W.A.	L.L.	B.J.	
Nü.	89	102,5	108	101	102	104,6
15	163	186	217,5	133,5	163	172,6
45	277,5	270	290	178	231	249,3
75	325,5	322	324	225	254	290,1
105	398,5	331,5	305	248	252	307
135	395,5	323	321,5	249	281	314
165	355,5	298	326	233	265	295,5
195	335,5	255,5	305	202	214	262,4
225	313	208	325	182	195	244,6
255	274	168	266,5	169	162	219,9
285	266	168	263	185	215	219,4
315	258	189	255	190	211	220,6
345	250	185	231	203	184	210,6

Tabelle 3

Einzel- und Mittelwerte der Glukosespiegel im Serum bei asymptomatischen Diabetikern unter intravenöser Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. Glukose (Versuchspersonen n = 5).

Infusionsdauer min.	Serumglukosespiegel					Mittelwert
	G.A.	K.G.	M.F.	P.K.	K.H.	mg %
Nü.	82	101	97	104	105	97,8
15	255,5	203	194	186	248	217,3
45	367	296	289	279	393	324,8
75	452,5	374,5	371	393	444	407
105	515,5	422	438	458	472	461
135	517	435	452	471	463	467,6
165	525	452	464	478	460	475,8
195	519	367	381	447	471	437
225	506	354	337	454	427	415,6
255	509	326	333	418	404	398
285	461,5	260	312	362	331	345,3
315	422	254	263	312	310	312,2
345	434	244	252	310	251	298,2

Ergebnisse: Glukoseausscheidung

Bei beiden Zufuhrquoten entsprach die im Urin ausgeschiedene Glukosemenge weitgehend der Höhe des Blutzuckerspiegels. Unter der Dosierung von 0,5 g/kg KG/Std. erreichte die Ausscheidung in den halbstündlichen Urinsammelperioden nach 120 Minuten ein Maximum von 2,6 g (0,05 - 4,68), bei einer Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. lag die maximale Ausscheidung schon nach 90 Minuten bei durchschnittlich 6,13 g (2,34 - 10,11). Beide Kurven (siehe Abb. 1 und 2) ließen bis Infusionsende einen fast gleichmäßigen Abfall der Glukoseausscheidung erkennen, wobei die Werte bei der höheren Zufuhrquote erwartungsgemäß höher lagen.

Im Nüchternzustand fand sich bei allen Versuchspersonen eine physiologische Glukosurie von durchschnittlich 4,6 mg % (1 - 9 mg %).

Ergebnisse: Glukoseverwertung

Aus der Differenz der bis zum jeweiligen Zeitpunkt insgesamt zugeführten und ausgeschiedenen Glukose berechneten wir die kumulierte Verwertung (Mittelwert siehe Übersichtstabelle 1 und 2). Bei der Zufuhrquote von 0,5 g/kg KG/Std. lag die Gesamtutilisation der Glukose nach einer Infusionszeit von 345 Minuten bei durchschnittlich 92,8 % (Einzelwerte 82,8 - 99,54). Bei der doppelten Dosierung von 1,0 g/kg KG/Std. wurden im Mittel 90,0 % der zugeführten Glukose verwertet (Einzelwerte 83,85 - 93,0).

Ergebnisse: Verhalten der freien Fettsäuren und der Triglyzeride im Serum

Es wurde weiterhin das Verhalten der freien Fettsäuren und der Triglyzeride im Serum unter langdauernder Glukosebelastung

untersucht (siehe Abb. 3 u. 4). Die Konzentrationen wurden nüchtern, 75 Minuten nach Infusionsbeginn und während des weiteren Verlaufs in 90-minütigen Abständen bis Infusionsende bestimmt.

Bei den Versuchspersonen mit einer Zufuhrquote von 0,5 g/kg KG/Std. waren die Nüchternspiegel der freien Fettsäuren mit durchschnittlich 0,798 mval/l (0,480 - 1,272) leicht erhöht, die Nüchternkonzentrationen der anderen Probanden mit einer Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. lagen im Mittel mit 0,627 mval/l (0,397 - 0,897) an der oberen Normgrenze. Die Beurteilung der Normwerte für freie Fettsäuren erfolgte nach den von Dole (10) angegebenen Kriterien. Bei beiden Zufuhrraten zeigten die Konzentrationen der freien Fettsäuren ein weitgehend übereinstimmendes Verhalten (siehe Abb. 3 u. 4). Es erfolgte zunächst bis zur 75. Minute ein relativ steiler Abfall der freien Fettsäuren, der bei der Gruppe I mit der niedrigeren Zufuhrquote etwas ausgeprägter war. Im weiteren Verlauf fielen die Konzentrationen bis zur 255. Minute nur noch ganz allmählich ab. Von diesem Zeitpunkt ab ließen die freien Fettsäuren bis Infusionsende entweder gleichbleibende Spiegel oder einen leichten Anstieg erkennen. Lediglich bei einer Versuchsperson fand sich von der 255. bis zur 345. Minute noch ein starker Abfall der freien Fettsäuren (Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 4 u. 5).

Auch die Triglyzeride zeigten ein weitgehend übereinstimmendes Verhalten. Bei 4 Versuchspersonen waren die Nüchternkonzentrationen mit Werten zwischen 150 - 247 mg % leicht erhöht (Normwerte für Triglyzeride im Serum 123 ± 49 mg % nach Eggstein (11), bei den übrigen Probanden lagen die Nüchternspiegel im Bereich der Norm. Die Triglyzeride ließen einheitlich bis zur 165. Minute einen Abfall erkennen, der bei der Gruppe II mit der Zufuhrquote 1,0 g/kg KG/Std. aus-

geprägter war (siehe Abb. 3 u. 4). Daran anschließend kam es bei 7 der 10 Versuchspersonen zu einem leichten Wiederanstieg der Triglyzeride, wobei kein signifikanter Unterschied bezüglich der Zufuhrquote festzustellen war. Bei den restlichen 3 Versuchspersonen zeigten die Konzentrationen bis Infusionsende einen mäßiggradigen Abfall. Am Ende der Infusion lagen die Spiegel der Triglyzeride bei allen Versuchspersonen unter dem Nüchternwert und zwar um durchschnittlich 22 % (Einzel- und Mittelwerte siehe Tab. 6 und 7).

Tabelle 4

Einzel- und Mittelwerte der freien Fettsäuren im Serum (mval/l) bei asymptomatischen Diabetikern unter intravenöser Zufuhr von 0,5 g/kg KG/Std. Glukose (Versuchspersonen n = 5).

Infusionsdauer min.	Serumspiegel der FFS					Mittelwert mval/l
	B.P.	S.J.	W.A.	L.L.	B.J.	
Nü.	1,272	0,911	0,575	0,480	0,750	0,796
75	0,593	0,480	0,502	0,240	0,240	0,411
165	0,477	0,380	0,391	0,180	0,180	0,322
255	0,332	0,328	0,446	0,180	0,180	0,293
345	0,520	0,359	0,150	0,180	0,223	0,286

Tabelle 5

Einzel- und Mittelwerte der freien Fettsäuren im Serum (mval/l) bei asymptomatischen Diabetikern unter intravenöser Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. Glukose (Versuchspersonen n = 5).

Infusionsdauer min.	Serumspiegel der FFS					Mittelwert mval/l
	G.A.	K.G.	M.F.	P.K.	K.H.	
Nü.	0,720	0,397	0,563	0,540	0,897	0,627
75	0,508	0,284	0,324	0,330	0,518	0,393
165	0,403	0,198	0,219	0,240	0,382	0,268
255	0,270	0,170	0,194	0,181	0,295	0,222
345	0,270	0,170	0,194	0,193	0,308	0,227

Tabelle 6

Einzel- und Mittelwerte der Triglyzeride im Serum bei asymptomatischen Diabetikern unter intravenöser Zufuhr von 0,5 g/kg KG/Std. Glukose (Versuchspersonen n = 5).

Infusionsdauer min.	Serumspiegel d. Triglyzeride					Mittelwert mg %
	B.P.	S.J.	W.A.	L.L.	B.J.	
Nü.	74,0	47,0	47,7	150,0	247,0	113,1
75	59,0	47,0	47,1	120,0	188,0	92,2
165	59,0	55,0	35,3	112,0	176,0	87,5
255	60,0	35,0	53,0	106,0	241,0	99,0
345	65,0	41,0	46,0	70,0	223,0	89,0

Tabelle 7

Einzel- und Mittelwerte der Triglyzeride im Serum bei asymptomatischen Diabetikern unter intravenöser Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. Glukose (Versuchspersonen n = 5).

Infusionsdauer	Serumspiegel d. Triglyzeride					Mittelwert
min.	G.A.	K.G.	P.K.	M.F.	K.H.	mg %
Nü.	170,0	23,6	84,8	83,6	233,0	118,6
75	138,0	23,6	64,8	51,8	169,5	89,6
165	128,0	17,7	43,6	41,2	141,0	74,3
255	141,0	23,6	45,8	39,8	150,4	80,1
345	156,0	29,4	46,8	57,7	164,1	90,7

Diskussion

Der asymptomatische Diabetes mellitus ist definiert durch eine pathologische Glukosetoleranz bei gleichzeitigem Fehlen klinischer Symptome. Zur Erkennung und Abgrenzung dieses Stadiums der Zuckerkrankheit stehen uns heute mehrere Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die auf dem gemeinsamen Prinzip der Stoßbelastung beruhen. Der Vorteil dieser Tests liegt in ihrem relativ geringen zeitlichen und apparativen Aufwand, als Nachteil muß angeführt werden, daß mögliche Störfaktoren, wie z.B. psychischer Stress, das Ergebnis einer solch kurzdauernden Untersuchung entsprechend beeinflussen. Auch über Empfindlichkeit und Aussagekraft der einzelnen Methoden liegen unterschiedliche Meinungen und Ergebnisse vor.

Nach Abschluß unserer Untersuchungen stellt sich die Frage in wie weit die intravenöse Dauerinfusion mit Glukose eine geeignete Methode zur Früherkennung des Diabetes mellitus darstellt und nach welchen Kriterien das Verhalten der Blutglukosespiegel zu beurteilen ist. Hierzu werden die Ergebnisse bei asymptomatischen Diabetikern mit denen eines stoffwechselgesunden Kollektivs verglichen. Letztere Vergleichsgruppe wurde bereits zu einem früheren Zeitpunkt unter denselben Bedingungen an der hiesigen Klinik untersucht (35).

Die Abbildungen 7. und 8. zeigen die Blutzuckerkurven sämtlicher Infusionen bei Stoffwechselgesunden und bei asymptomatischen Diabetikern für die Zufuhrraten von 0,5 und 1,0 g/kg KG/Std. Bei beiden Versuchsgruppen ist der Anstieg sowie die Höhe des Blutzuckerspiegels abhängig von der Dosierung, wobei die größere Glukosezufuhr zu einem steileren Anstieg und zu höheren Blutzuckerwerten führt. Unter der Glukoseinfusion kommt es bei allen Versuchspersonen zu einem initialen Anstieg des Blutzuckers, der jedoch bei den Patienten mit asymptomatischem Diabetes mellitus

länger andauert und sich auf höhere Spiegel einstellt als bei den stoffwechselgesunden Personen. Auch der anschließende Abfall der Glukose-Konzentration im Blut ist bei den asymptomatischen Diabetikern deutlich verzögert, ein kurzdauerndes "steady state" wird bei der niedrigen Dosierung erst nach einer Infusionsdauer von 255 Minuten beobachtet. Bei einer Zufuhr rate von 1,0 g/kg KG/Std. wird ein solcher Gleichgewichtszustand nicht erreicht. Im Gegensatz dazu lässt die stoffwechselgesunde Vergleichsgruppe jeweils einen steileren Abfall und anschließend ein langdauerndes "steady state" erkennen.

Bei Gegenüberstellung aller Blutzuckerkurven fällt weiterhin auf, daß der initiale Glukoseanstieg in den ersten 15 Minuten bei Stoffwechselgesunden und bei asymptomatischen Diabetikern gleich groß ist. Es kann also bis zu diesem Zeitpunkt nicht zwischen normalem und pathologischem Verhalten unterschieden werden, erst danach findet sich bei den Patienten mit asymptomatischem Diabetes die charakteristische Hyperglykämie. Dieser anfangs bei beiden Versuchsgruppen übereinstimmende Blutzuckeranstieg ist einerseits auf die Verteilung der Glukose im Körper andererseits auf eine Verzögerung der Insulinsekretion zurückzuführen. Insgesamt spricht dieses Verhalten für eine gewisse Trägheit des Glukose-Insulin Regelmechanismus.

Um die Aussagekraft dieser Feststellungen auch für den Einzelfall zu prüfen, wird die Blutzuckerkurve desjenigen asymptomatischen Diabetikers mit den niedrigsten Glukosespiegeln mit derjenigen des Stoffwechselgesunden mit den höchsten Spiegeln verglichen. Es wird hierfür die für den Patienten weniger belastende Zufuhrmenge von 0,5 g/kg KG/Std. Glukose gewählt. Die Abbildung 9 lässt im ansteigenden Teil der Kurven nach 75 Minuten eine Überschneidung erkennen, anschließend nimmt der Abstand der Glukosespiegel konstant zu, bis nach 150 Minuten ein Maximum erreicht ist. Zu diesem Zeitpunkt beträgt die

Blutzuckerdifferenz zwischen Stoffwechselgesundem und asymptomatischem Diabetiker 91 mg %. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Annäherung beider Kurven, nach 225 Minuten werden weitgehend übereinstimmende Glukosespiegel erreicht.

Der Vergleich zeigt, daß mit Hilfe der Glukoselangzeitinfusion auch im Extremfall eindeutig zwischen normalem und diabetischem Verhalten unterschieden werden kann. Hierfür wäre eine relativ niedrige Dosierung der Glukose von 0,5 g/kg KG/Std. ausreichend, außerdem könnte die Infusionszeit verkürzt werden, da nach 225 Minuten im Kurvenablauf keine wesentlichen Veränderungen mehr auftreten. Die Blutzuckerdifferenz zwischen Gesundem und asymptomatischem Diabetiker ist nach einer Infusionszeit von 150 Minuten am größten, folglich hat dieser Wert die höchste Aussagekraft. Weitere signifikante Punkte wären die Blutzuckerbestimmungen nüchtern, sowie 75 und 225 Minuten nach Infusionsbeginn.

Auch hinsichtlich der Utilisation der Glukose bestehen eindeutige Unterschiede zwischen Stoffwechselgesunden und asymptomatischen Diabetikern. Wir errechneten die Verwertung aus der Differenz zwischen zugeführter und im Urin ausgeschiedener Glukose. Bei einer Zufuhr rate von 0,5 g/kg KG/Std. wurde von den Gesunden im Mittel 99,1 %, von den asymptomatischen Diabetikern im Mittel 92,8 % der infundierten Glukose verwertet (siehe Übersichtstabelle 1). Unter der höheren Dosierung von 1,0 g/kg KG/Std. war die Differenz annähernd gleich, hier lag die Utilisation der Gesunden im Mittel bei 97,2 %, die der asymptomatischen Diabetiker bei 90,1 % (siehe Übersichtstabelle 2). Diese auffallende Abnahme der Glukoseverwertung bei Patienten mit asymptomatischem Diabetes lässt sich durch die Physiologie der renalen Elimination erklären. Renschler (27) ging in einer ausführlichen Arbeit auf die Beziehung zwischen der Ausscheidungsrate der Glukose im Urin und

ihrer Plasmakonzentration ein. Er fand bei Stoffwechselgesunden im Nüchternzustand eine durchschnittliche Glukosurie von 7,5 mg %. Nach Überschreiten der sogenannten reellen oder minimalen Schwelle kommt es zu einer zunehmenden Ausscheidung der Glukose, die entsprechenden Blutzuckerspiegel liegen dabei zwischen 160 und 320 mg %. Seiner Ansicht nach wird die Glukose in diesem mittleren Schwellenbereich nur noch unvollständig rückresorbiert. Bei Plasmaspiegeln über 320 mg %, also jenseits des resorptiven Maximums für Glukose (TmG), steigt die Ausscheidung linear an, es besteht eine direkte Abhängigkeit von der zugeführten Menge.

Bei unseren Versuchspersonen mit asymptomatischem Diabetes lag die Nüchternglukosurie mit durchschnittlich 4,6 mg % (Einzelwerte zwischen 1 - 9 mg %) im Bereich der Norm. Unter der langdauernden Glukoseinfusion kam es bei den asymptomatischen Diabetikern zu wesentlich höheren Blutzuckerkonzentrationen als bei den stoffwechselgesunden Personen. Bei einer Dosierung von 0,5 g/kg KG/Std. lag der mittlere Glukosespiegel errechnet aus allen Einzelwerten bei 242 mg % (Gesunde bei 155 mg %) also im mittleren Schwellenbereich, bei einer Zufuhr rate von 1,0 g/kg KG/Std bei 358 mg % (Gesunde bei 207 mg %), also jenseits des resorptiven Maximums (siehe Abb. 10 und 11). Dies erklärt die größere renale Elimination und somit schlechtere Utilisation der Glukose bei Patienten mit asymptomatischem Diabetes.

Über ähnliche Ergebnisse berichteten Moorhouse et. al. (21), die während einer 3 - 5 stündigen Infusionszeit das Verhalten der Glukose im Plasma und Urin bei Gesunden sowie bei manifesten Diabetikern untersuchten. Ein Vergleich mit unseren Ergebnissen wird aber erschwert, da dort die Zufuhr nicht auf das Körpergewicht bezogen wurde, außerdem die Ausscheidung nur vor und dann erst wieder nach Beendigung der Infusion gemessen wurde. Ein konstanter Glukosespiegel fand sich bei Gesunden nach

3 Stunden, bei manifesten Diabetikern nach 4 Stunden. Die Zufuhrquote war dabei individuell abgestimmt, sie lag bei den diabetischen Versuchspersonen je nach Schweregrad der Erkrankung zwischen 5 - 45 g/Std. Aus der Differenz von zugeführter und im Urin ausgeschiedener Glukose errechneten diese Autoren die "removal rate", die unserer Verwertung entspricht. Auch sie fanden bei Diabetikern eine wesentlich schlechtere Utilisation der Glukose gegenüber Stoffwechselgesunden. In einer früheren Untersuchung wurden von Felber et. al. (13) vergleichende Langzeitinfusionen bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern durchgeführt. Sie verabreichten die einzelnen Kohlenhydrate, Glukose, Fruktose, Galaktose und Sorbit in einer Dosierung von 0,5 g/kg KG/Std., die Infusionsdauer betrug 8 Stunden. Das Verhalten der Blutzuckerspiegel sowie die Verwertung der Glukose entsprachen dabei weitgehend unseren Ergebnissen.

Im Gegensatz dazu fanden Reaven und Farquhar (26) bei Gesunden sowie bei Patienten mit leichtem und schwerem Diabetes mellitus jeweils nach 90 Minuten ein "steady state" der Plasmaglukose und Insulinspiegel. Sie infundierten die Glukose in einer einheitlichen Dosierung von 0,36 g/kg KG/Std. über 3 Stunden. Die Ergebnisse bei Stoffwechselgesunden stimmen mit denen der angeführten Autoren überein. Hinsichtlich der manifesten Diabetiker stehen diese Ergebnisse jedoch im Widerspruch zu denen anderer Untersucher, die wie z.B. Moorhouse (21) frühestens nach einer 4-stündigen Infusionszeit bei manifesten Diabetikern ein "steady state" beobachtet haben. Die auffallend rasche Einstellung eines gleichmäßigen Blutzuckerspiegels führen Reaven und Farquhar (26) auf die in den letzten 14 Tagen vor Versuchsbeginn verordnete kohlenhydratreiche Diät zurück. Wegen der engen Beziehung zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel untersuchten wir außerdem das Verhalten der freien Fettsäuren sowie der Triglyzeride unter

langdauernder intravenöser Glukosebelastung.

Wir fanden bei beiden Fettfraktionen eine starke Streuung der Nüchternkonzentrationen, sodaß sich hieraus kein eindeutiger Hinweis für eine diabetische Stoffwechsellage ergab.

Unter der intravenösen Glukosebelastung beobachteten wir zunächst einen relativ steilen Abfall, anschließend einen verzögerten Abfall der freien Fettsäuren. Ihre Nüchternwerte betrugen im Mittel 0,713 mval/l., bei Infusionsende lagen die Konzentrationen mit durchschnittlich 0,257 mval/l. deutlich unter dem Ausgangswert. Die Triglyzeride zeigten unter der Glukosebelastung ein weniger charakteristisches Verhalten. Es fand sich einheitlich bis zur 165. Minute ein Abfall der Konzentrationen, auf den bei den meisten Versuchspersonen ein mäßiggradiger Wiederanstieg folgte. Am Ende der Infusionszeit lagen die Spiegel der Triglyzeride im Mittel um 22 % unter dem Nüchternwert.

Auch Soloff et al. (32) hatten über 5 Stunden nach peroraler Gabe von 100 g Glukose das Verhalten der freien Fettsäuren kontrolliert. Sie fanden bei Gesunden einen steilen initialen Abfall und anschließend bis zur 5. Stunde einen Wiederanstieg der Spiegel bis knapp unter den Ausgangswert. Die diabetischen Versuchspersonen ließen ein völlig andersartiges Verhalten der freien Fettsäuren erkennen, bei ihnen zeigten die Konzentrationen einen deutlich verzögerten Abfall und Wiederanstieg. Nach 5 Stunden lagen die Spiegel immer noch deutlich unter dem Nüchternwert. Patienten mit Koronarerkrankungen entsprachen zu zwei Drittel der diabetischen, zu einem Drittel der stoffwechselgesunden Versuchsgruppe.

Ein ähnliches Verhalten der freien Fettsäuren fanden Scriba et al. (29) nach einfacher intravenöser Glukosebelastung. Bei Stoffwechselgesunden wie bei diabetischen Versuchspersonen erfolgte ein charakteristischer Abfall der freien Fettsäuren

bis zur 44. Minute. Im Gegensatz zu den Gesunden bei denen die freien Fettsäuren spätestens nach der 64. Minute wieder anstiegen, zeigte sich bei Diabetikern kein Wiederanstieg, sondern ein kontinuierlicher Abfall über die 64. Minute hinaus bis zur 84. Minute. Dieses Ausbleiben des Wiederanstieges der freien Fettsäuren nach Glukoseinjektion werteten die Autoren als Zeichen einer diabetischen Stoffwechselstörung und konnten eine gute Übereinstimmung mit gleichzeitig erniedrigten bzw. suspekten Glukose-Assimilationskoeffizienten finden.

Albrink und Man (2) sowie Adlersberg und Eisler (1) berichteten bereits 1958 über eine Erhöhung der Triglyzeride bei Patienten mit Diabetes mellitus. In einer ausführlichen Studie untersuchten Sailer et al. (26) Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel, Umsatzrate der freien Fettsäuren und Fettsäureeinbau in Plasmatriglyzeride bei Diabetikern. Sie fanden unter anderem bei Blutzuckerwerten um 250 mg % die höchste Einbaurate der freien Fettsäuren in Plasmatriglyzeride, bei Blutzuckerwerten oberhalb und unterhalb dieser Spiegel wurde eine Abnahme der Einbaurate beobachtet. Nach Ansicht der Autoren könnte dieser Umstand als Folge einer zu geringen Bereitstellung von Alpha-Glyzerophosphat in der Leber durch Mangel an Substrat bei Hypoglykämikern bzw. Mangel an wirksamem Insulin bei diabetischer Dekompensation beobachtet werden.

Über das Verhalten der freien Fettsäuren sowie der Plasmatriglyzeride unter Glukoselangzeitinfusionen wurde bisher nicht berichtet, daher ist ein genauer Vergleich unserer Ergebnisse nicht möglich. Grob schematisiert zeigt sich jedoch eine weitgehende Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit denen anderer Autoren, die vor allem das Verhalten der freien Fettsäuren nach einfacher oraler und intravenöser Glukosebelastung untersuchten. Auch sie fanden bei diabetischen Versuchspersonen im Gegensatz zu Stoffwechselgesunden einen deutlich verzögerten Abfall und Wiederanstieg der freien Fettsäuren. Die Bestimmung der freien Fettsäuren kann daher als zusätzliches diagnostisches Kriterium zur Erkennung einer diabetischen Stoffwechsellage herangezogen werden.

Zusammenfassung:

Bei 10 Patienten mit asymptomatischem Diabetes mellitus wurden Glukoselangzeitinfusionen über eine Dauer von 345 Minuten durchgeführt. Die Glukose wurde in Relation zum Körpergewicht und zur Zeiteinheit verabreicht. Es wurden jeweils 5 Versuchspersonen mit einer Zufuhrquote von 0,5 g/kg KG/Std. bzw. 1,0 g/kg KG/Std. infundiert. Während der Versuchszeit erfolgten in regelmäßigen Intervallen Blut- und Urinzuckerbestimmungen, außerdem wurde das Verhalten der freien Fettsäuren und Triglyzeride kontrolliert.

Die Ergebnisse bei asymptomatischen Diabetikern wurden mit denen eines stoffwechselgesunden Kollektivs verglichen, bei dem zu einem früheren Zeitpunkt unter denselben Versuchsbedingungen Blut- und Urinzuckerbestimmungen durchgeführt worden waren.

Bei allen Versuchspersonen kam es unter der Glukoseinfusion zu einem initialen Anstieg des Blutzuckers, der bei den Patienten mit asymptomatischem Diabetes länger andauerte und sich auf höhere Spiegel einstellte als bei den stoffwechselgesunden Personen. Auch der anschließende Abfall der Glukosekonzentration im Blut war bei den asymptomatischen Diabetikern deutlich verzögert. Die stoffwechselgesunde Gruppe ließ einen vergleichsweise raschen Abfall und daran anschließend bis Infusionsende einen Gleichgewichtszustand der Blutglukosespiegel, ein sogenanntes "steady state" erkennen. Bei asymptomatischen Diabetikern konnte lediglich unter der niedrigen Dosierung von 0,5 g/kg KG/Std. ein kurzdauerndes "steady state" beobachtet werden, unter der höheren Zufuhrquote wurde ein solcher Gleichgewichtszustand nicht erreicht.

Die Aussagekraft dieser Feststellungen wurde auch für den Grenzbereich geprüft, dazu wurde die Kurve desjenigen Gesunden mit den höchsten Blutzuckerkonzentrationen mit derjenigen des asympto-

matischen Diabetikers mit den niedrigsten Spiegeln verglichen. Der Vergleich zeigte, daß mit Hilfe der Glukoselangzeitinfusion auch in Grenzfällen eindeutig zwischen normalem und diabetischem Verhalten unterschieden werden kann.

Auf Grund unserer Untersuchungen wäre hierfür eine für den Patienten wenig belastende Dosierung von 0,5 g/kg KG/Std. ausreichend, außerdem könnte die Infusionszeit auf 225 Minuten Dauer beschränkt werden, da anschließend keine charakteristischen Blutzuckerschwankungen mehr auftreten. Die größte Blutzuckerdifferenz zwischen gesundem und asymptomatischem Diabetiker konnten wir nach einer Infusionszeit von 150 Minuten beobachten, sodaß diesem Wert die höchste diagnostische Aussagekraft zukommt. Weitere signifikante Punkte wären die Blutglukosebestimmungen nüchtern, sowie 75 und 225 Minuten nach Infusionsbeginn.

Es wurde weiterhin der Zusammenhang zwischen Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel untersucht. Dabei zeigten vor allem die freien Fettsäuren ein charakteristisches Verhalten, sie ließen unter der Glukoseinfusion einen stark verzögerten Abfall und Wiederanstieg der Konzentrationen erkennen. Für die Serum-Triglyzeride konnte ein solch typisches Verhalten nicht gefunden werden. Die gleichzeitige Bestimmung der freien Fettsäuren kann daher als zusätzliches diagnostisches Kriterium zur Erkennung einer diabetischen Stoffwechsellage herangezogen werden.

Literaturverzeichnis

1. Adlersberg, D., Eisler, L.: Circulating lipids in diabetes mellitus. J. Amer. med. Ass. 170 , 1261-1265 (1959)
2. Albrink, M.J., Man, E.B.: Serum triglycerides in health and diabetes. Diabetes 7 194-210 (1958)
3. Bierman, E.L., Dole, V.P., Roberts, T.N.: An abnormality in unesterified fatty acid metabolism in diabetes mellitus. Diabetes 6 , 475 (1957)
4. Camerini-Davalos, R.A.: in Leibl, B.S. and Wrenshall G.A. (Editors). On the Nature and Treatment of Diabetes. S. 657-668 (1965)
5. Cerasi, E., Luft, R.: Plasma insulin response to sustained hyperglycaemia induced by glucose infusion in human subjects. Lancet II, 1359 (1963)
6. Cerasi, E., Luft, R.: Further studies on healthy subjects with low and high insulin response to glucose infusion. Acta endocr. (Kbh.) 55 , 305 (1967)
7. Chlouverakis, C., Jarett, R.J., Keen, H.: Glucose tolerance, age and circulating insulin. Lancet I 806-809 (1967)
8. Crockford, P.M., Harbeck, R.J. Williams, R.H.: Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum immuno-reactive insulin. Lancet I 465-467 (1966)
9. De Caro, L.G., Fattorini, A., Gorini, M.: Plasma NEFA-response to a glucose load in patients with diabetes, arteriosclerosis and obesity. Metabolism 15 65-69 (1966)
10. Dole, V.P.: A relation between non esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. J. clin. Invest. 35 150-194 (1956)

11. Eggstein, M., Krantz, F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. *Klin. Wschr.* 5 , 262-267 (1966)
12. Fajans, S.S., Conn, J.W.: V. Congress Int. Diabetes Fed. *Diabetes* 11 , 123 (1962)
13. Felber, J.P., Renold, A.E., Zahnd, G.R.: The comparative metabolism of glucose, fructose, galactose and sorbitol in normal subjects and in disease states. *Mod. Probl. Pediat.* 4 , 467 (1959)
14. Gordon jr. R.S., Cherkes, A.: Unesterified fatty acids in human blood plasma. *J. clin. Invest.* 35 , 206-212 (1956)
15. Hales, C.N., Randle, P.J.: Effects of low-carbohydrate diet and diabetes mellitus on plasma concentration of glucose, non-esterified fatty acid and insulin during oral glucose-tolerance tests. *Lancet* I, 790 (1963)
16. Hales, C.N., Walker, J., Garland, P.B., Randle, P.J.: Fasting plasma concentrations of insulin, non esterified fatty acid, glycerol and glucose in the early detection of diabetes mellitus, *Lancet* I, 65-67 (1965)
17. Hlad, C.J., Elrick, H., Witten, T.A.: Studies on the kinetics of glucose utilization. *J. clin. Invest.* 35 , 1139 (1956)
18. Knick, B.: Diabetes Diagnostik. Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus. Studienreihe Boehringer Mannheim (1967)
19. Miller, M., Drucker, R.W., Owans, I.E., Craig, J.W., Woodward jr., H.: Metabolism of intravenous fructose and glucose in normal and diabetic subjects. *J. clin. Invest.* 31 , 115 (1952)
20. Miller, M., Drucker, R.W., Craig, J.W., Woodward, jr., H.: The metabolism of fructose in man. *Yale J. Biol.* 29 , 335 (1956)

21. Moorhouse, J.A., Smithen, C.S., Houston, E.S.: A study of glucose transport kinetics in man by means of continuous glucose infusions. *J. clin. Endocr.* 27 , 256 (1967)
22. Opie, L.H., Walfish, P.G.: Plasma free fatty acid concentrations in obesity. *New. Eng. J. Med.* 268 , 757-760 (1963)
23. Paulsen, E.P., Richenderfer, L., Ginsberg-Fellner, F.: Plasma glucose, free fatty acids and immunoreactive insulin in sixty-six obese children. *Diabetes*: 17 , 261-269 (1968)
24. Perkoff, G.T., Parker, V., Mc. Call, I.C., Tyler, F.H.: Early effect of cortisol on glucose metabolism in man. *J. Lab. clin. Med.* 62 , 431 (1963)
25. Randle, P.J., Garland, P.B., Hales, C.N., Newsholme, E.A.: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* I: 785 (1963)
26. Reaven, G.M., Farquhar, J.W.: Steady state plasma insulin response to continuous glucose infusion in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 18 , 273 (1969)
27. Renschler, H.: Der Einfluß der Nierenfunktion auf die Glukoseausscheidung Gesunder. *Habil.-Schrift Heidelberg* 1965 Studienreihe Boehringer
28. Sailer, S., Sandhofer, F., Braunsteiner, H.: Beziehungen zwischen Blutzuckerspiegel, Umsatzrate der freien Fettsäuren und Fettsäureeinbau in Plasmatriglyzeride bei Diabetikern. *Klin. Wschr.* 45 , 86-91 (1967)
29. Scriba, P.C., Schwarz, K., Hofmann, G.G.: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des latenten Diabetes mellitus. *Dtsch. med. Wschr.* 91 , 753-762 (1966)

30. Seltzer, H.S., Allen, E.W., Herron, A.L., Brennan, M.T.: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. J. clin. Invest. 46 , 323 (1967)
31. Shafrir, E., Gutman, A.: Patterns of decrease of free fatty acids during glucose tolerance tests. Diabetes 14 , 77-83 (1965)
32. Soloff, L.A., Schwartz, H.: Relationship between glucose and fatty acid in myocardial infarction. Lancet I 449-452 (1966)
33. Trout, D.L., Estes jr., E.H., Friedberg, S.J.: Titration of free fatty acids of plasma: A study of current methods and a new modification. J. Lipid Res. 1 , 199-202 (1966)
34. World Health Organization. Technical report Nr. 310. Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. Genf 1965
35. Zöllner, N., Heuckenkamp, P.-U.: Vergleichende Untersuchungen über Plasmaspiegel, Ausscheidung und Verwertung von Glukose während mehrstündiger Infusion bei Stoffwechselgesunden und Patienten mit asymptomatischem Diabetes. Z. ges. exp. Med. 153 , 112 (1970)

Übersichtstabelle 1

Mittelwerte der Blutglukosespiegel, der Glukoseausscheidung, der kumulierten Verwertung sowie der freien Fettsäuren und Triglyzeride im Serum unter intravenöser Zufuhr von 0,5 g/kg KG/Std. Glukose bei Patienten mit asymptomatischem Diabetes (Versuchspersonen n = 5).

Infusions- min.	Blutglukose- spiegel mg %	Glukose ausscheidg. g	Verwertung kumuliert %	Freie Fettsäuren mval/l	Triglyze- ride mg %
Nü.	104,6	0,0026	100	0,798	113,1
15	172,6				
45	249,3	0,21	98,9		
75	290,1	0,86	97,1		
105	307	1,8	94,53	0,411	92,2
135	314	2,6	92,2		
165	295,5	2,4	91,06		
195	267,4	2,0	90,7	0,322	87,5
225	224,6	1,53	91,0		
255	219,9	1,12	91,2		
285	219,4	0,92	91,9	0,293	99
315	220,6	0,81	92,05		
345	210,6	0,42	92,54		
360		0,3	92,8	0,286	89

Übersichtstabelle 2

Mittelwerte der Blutglukosespiegel, der Glukoseausscheidung, der kumulierten Verwertung sowie der freien Fettsäuren und Triglyzeride im Serum unter intravenöser Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. Glukose bei Patienten mit asymptomatischem Diabetes (Versuchspersonen n = 5).

Infusions- min.	Blutglukose- spiegel mg%	Glukose ausscheidg. g	Verwertung kumuliert %	Freie Fettsäuren mval/l	Triglyze- ride mg %
NÜ.	97,8	0,0066	100	0,627	118,6
15	217,3				
45	324,8	0,22	99,2		
75	407	2,2	96,55	0,393	89,6
105	461	6,13	91,7		
135	467,6	5,85	88,97		
165	475,8	4,5	88,5	0,288	74,3
195	437	4,74	88		
225	415,6	4,08	88,1		
255	398	3,6	88,2	0,222	80,1
285	345,3	3,32	88,5		
315	312,2	2,24	88,91		
345	298,2	2,05	89,5	0,227	90,7
360		1,19	90,03		

Legenden zu den Abbildungen

- Abb. 1: Glukose im Serum und Urin für die Zufuhr von 0,5 g/kg KG/Std. bei asymptomatischen Diabetikern (Versuchspersonen $n = 5$). Die durchgezogenen Linien entsprechen dem Mittelwert des Kollektivs, die senkrechten Linien geben die Einzelwerte an. Die Säulen entsprechen der halbstündig gemessenen Ausscheidung.
- Abb. 2: Glukose im Serum und Urin für die Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. bei asymptomatischen Diabetikern (Versuchspersonen $n = 5$).
- Abb. 3: Mittelwerte der Glukosespiegel (—), der freien Fettsäuren (----) und Triglyzeride (-.-.-) im Serum bei asymptomatischen Diabetikern (Versuchspersonen $n = 5$) unter intravenöser Zufuhr von 0,5 g/kg KG/Std. Glukose.
- Abb. 4: Mittelwerte der Glukosespiegel (—), der freien Fettsäuren (----) und Triglyzeride (-.-.-) im Serum bei asymptomatischen Diabetikern (Versuchspersonen $n = 5$) unter intravenöser Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. Glukose.
- Abb. 5: Einzel- und Mittelwerte (dick durchgezogene Linie) der freien Fettsäuren im Serum bei asymptomatischen Diabetikern unter intravenöser Zufuhr von 0,5 g/kg KG/Std. Glukose.
- Abb. 6: Einzel- und Mittelwerte (dick durchgezogene Linie) der freien Fettsäuren im Serum bei asymptomatischen Diabetikern unter intravenöser Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. Glukose.

Abb. 7: Vergleichende Gegenüberstellung der Blutglukosespiegel von gesunden Personen und Patienten mit asymptomatischem Diabetes unter intravenöser Zufuhr von 0,5 g/kg KG/Std. Glukose. Die gestrichelten Linien umfassen den Bereich der Gesunden, die durchgezogenen Linien den der asymptomatischen Diabetiker.

Abb. 8: Vergleichende Gegenüberstellung der Blutglukosespiegel von gesunden Personen und Patienten mit asymptomatischem Diabetes unter intravenöser Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. Glukose.

Abb. 9: Gegenüberstellung der gesunden Versuchsperson (----), die die höchsten Blutglukosespiegel und des Patienten mit asymptomatischem Diabetes (—), der die niedrigsten Blutglukosespiegel innerhalb seines Kollektivs (Zufuhr 0,5 g/kg KG/Std. Glukose) aufwies.

Abb. 10: Vergleichende Gegenüberstellung der mittleren Blutglukosespiegel sowie der Glukoseausscheidung von 5 gesunden Personen (----) und 5 Patienten mit asymptomatischem Diabetes (—) unter intravenöser Zufuhr von 0,5 g/kg KG/Std. Glukose. Die Säulen entsprechen der halbstündig gemessenen Ausscheidung.

Abb. 11: Vergleichende Gegenüberstellung der mittleren Blutglukosespiegel sowie der Glukoseausscheidung von 5 gesunden Personen (----) und 5 Patienten mit asymptomatischem Diabetes (—) unter intravenöser Zufuhr von 1,0 g/kg KG/Std. Glukose.

Abb. 1

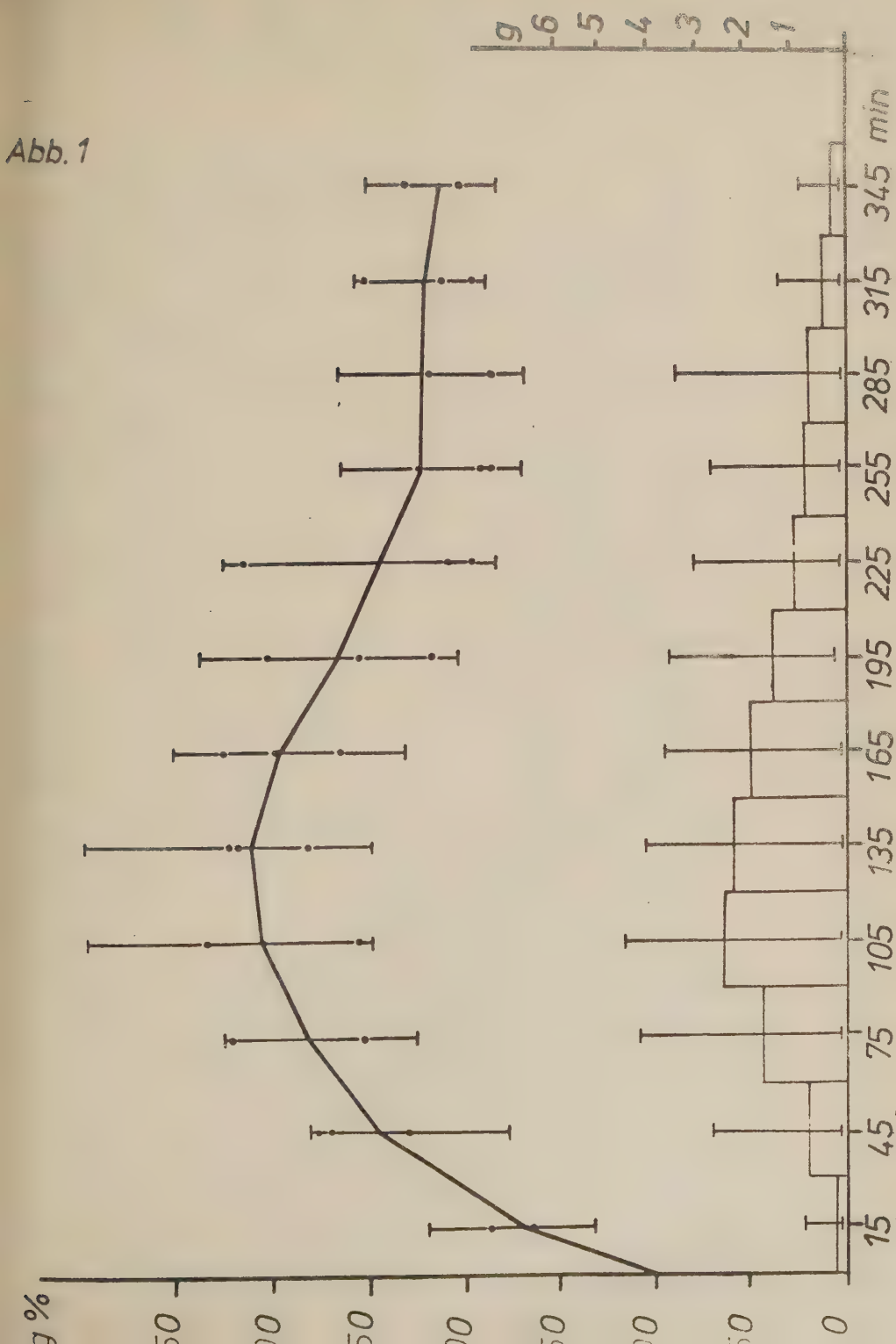
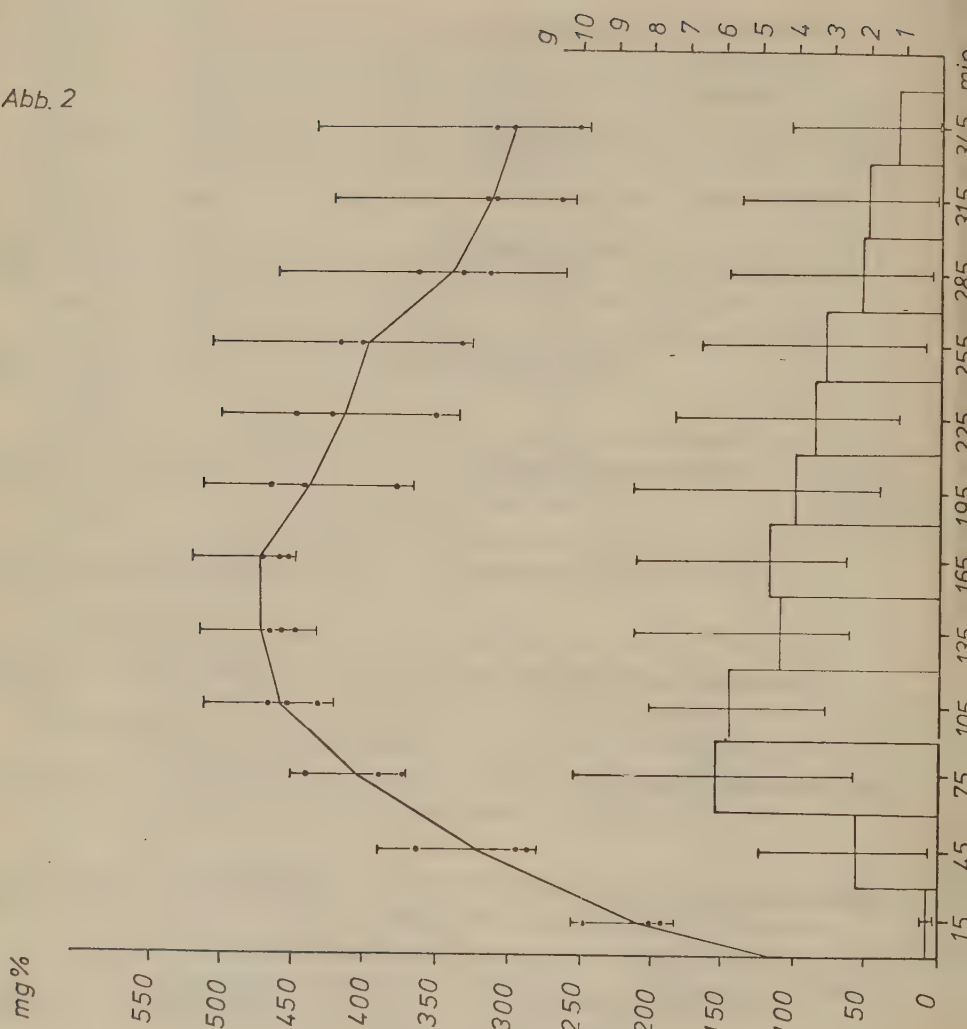


Abb. 2



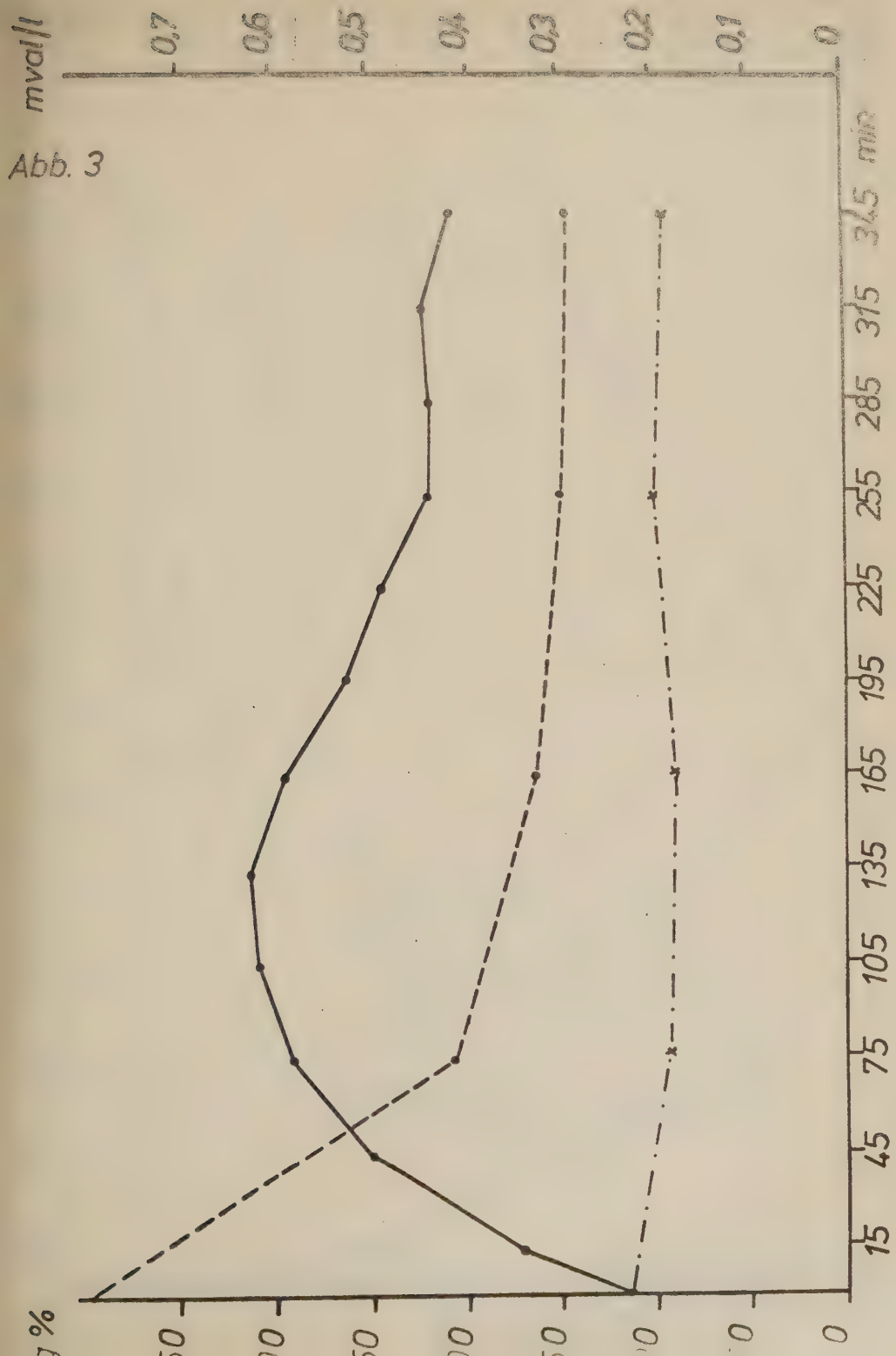
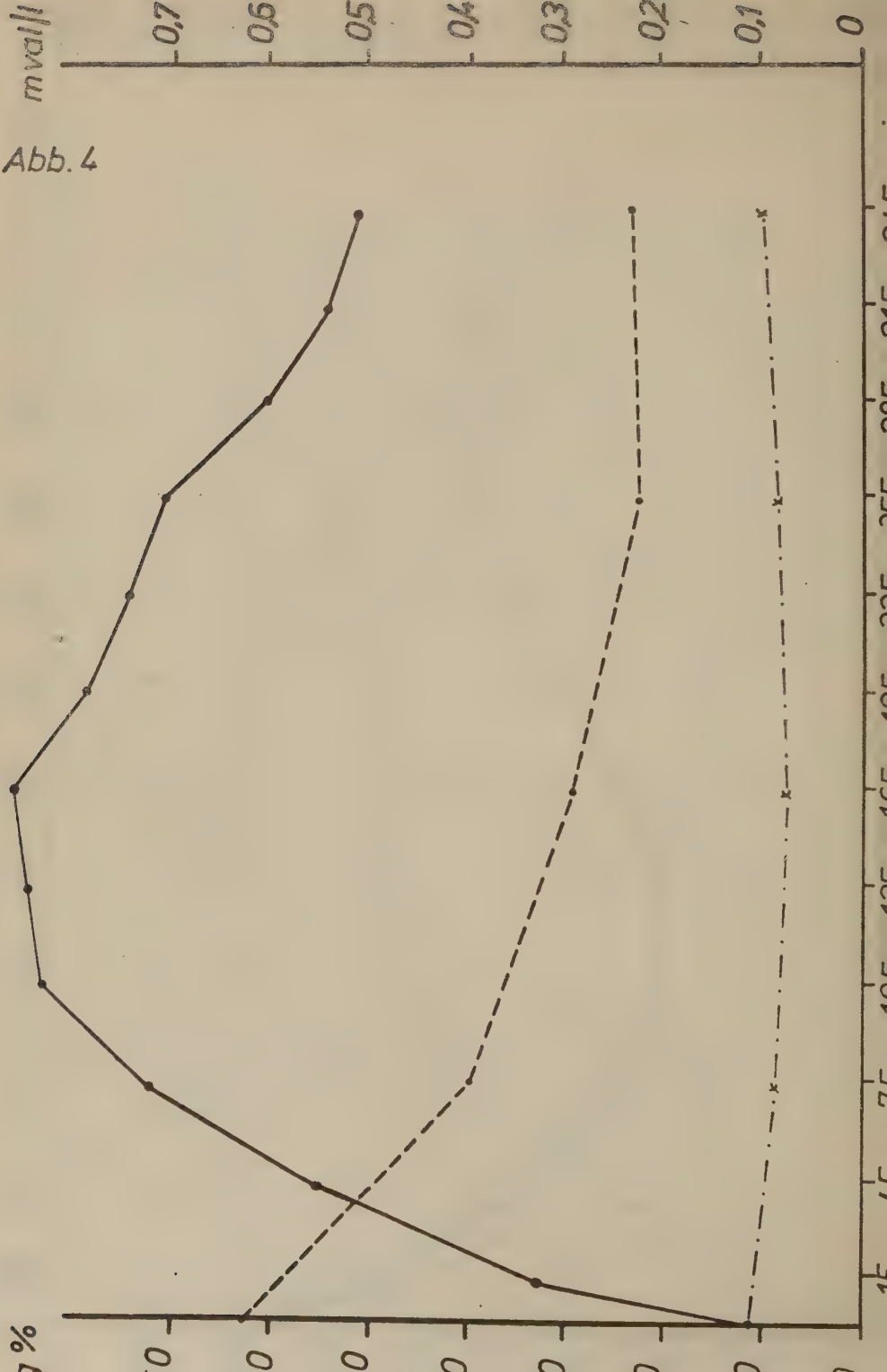


Abb. 4



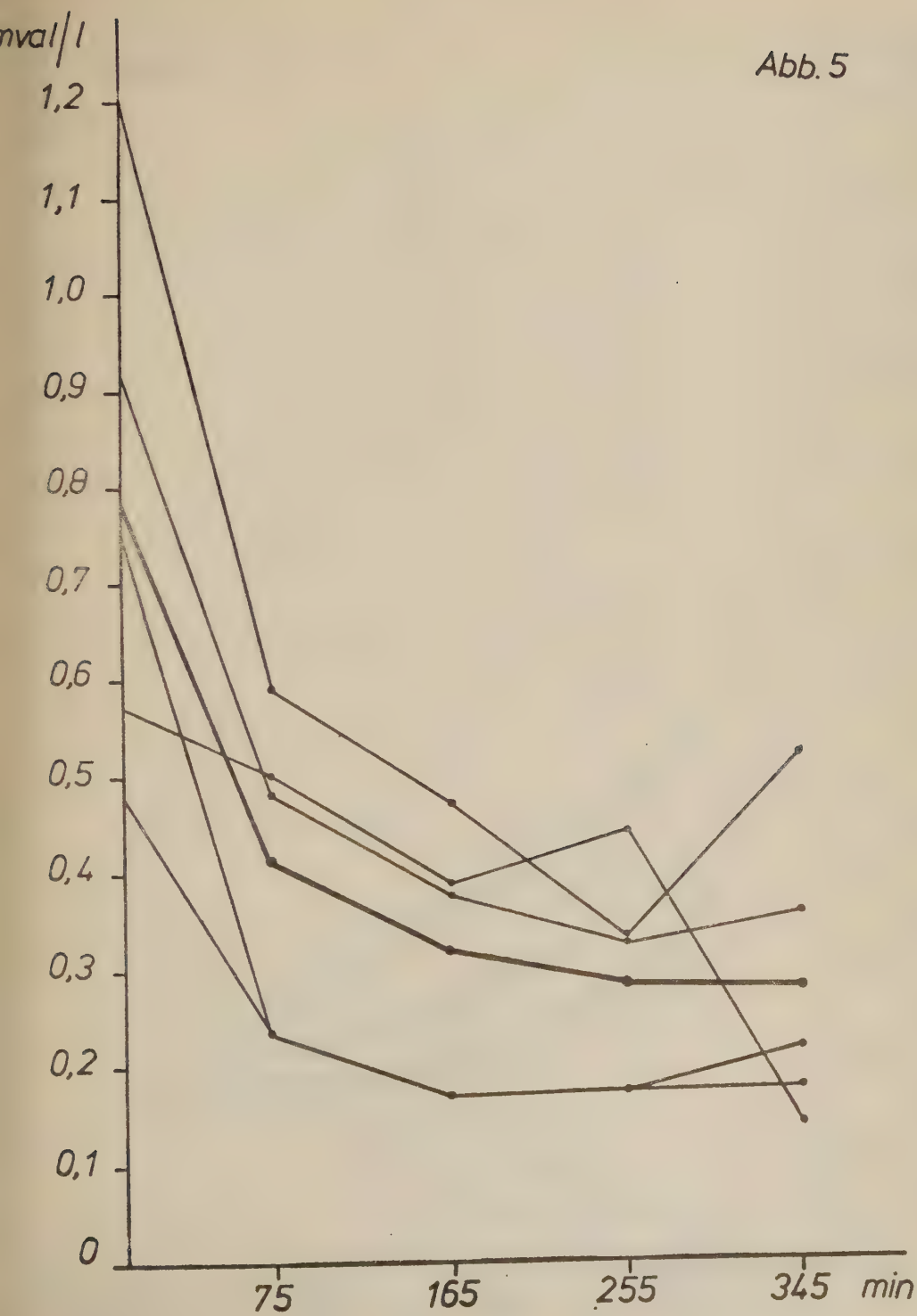


Abb. 6

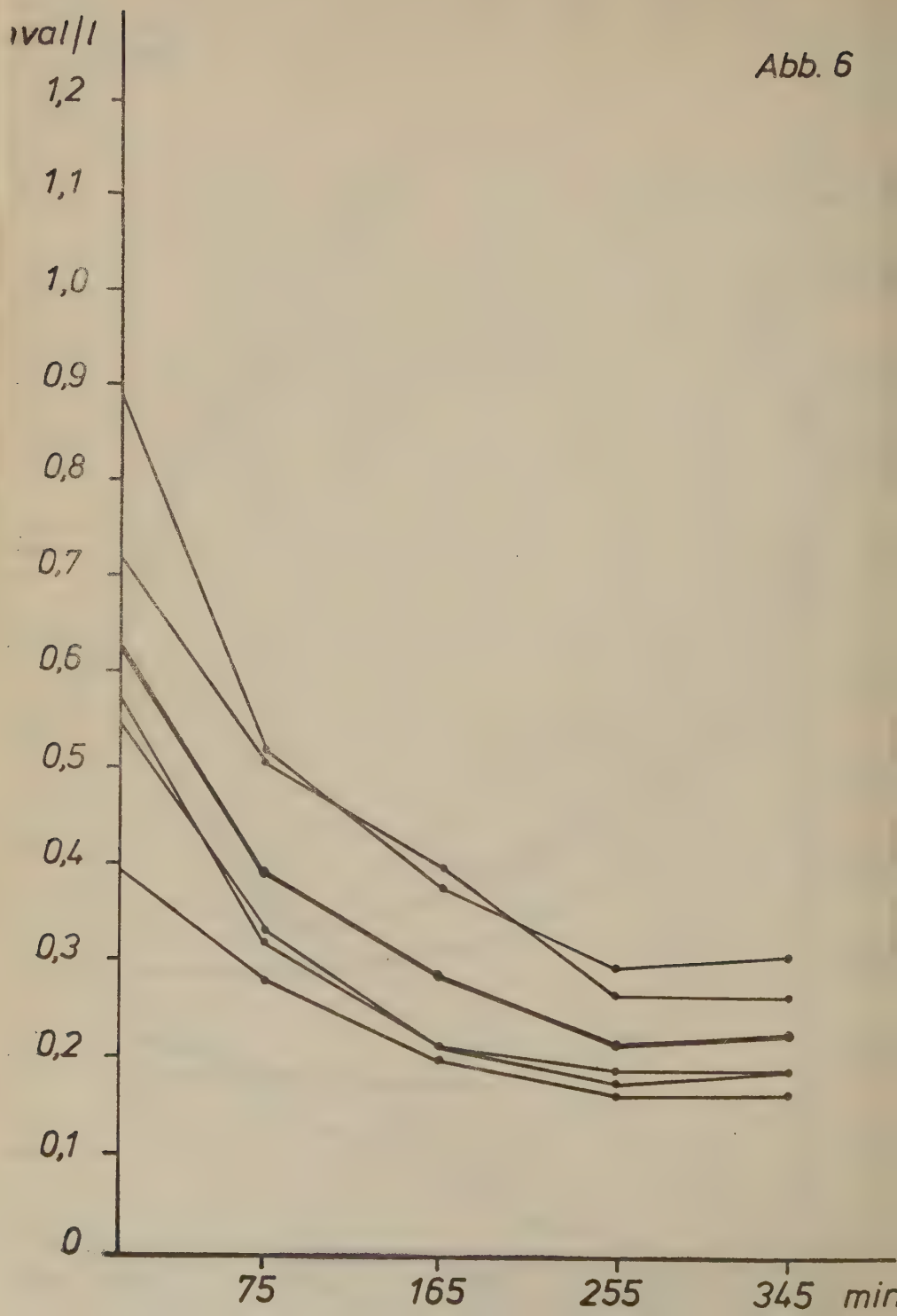


Abb. 7

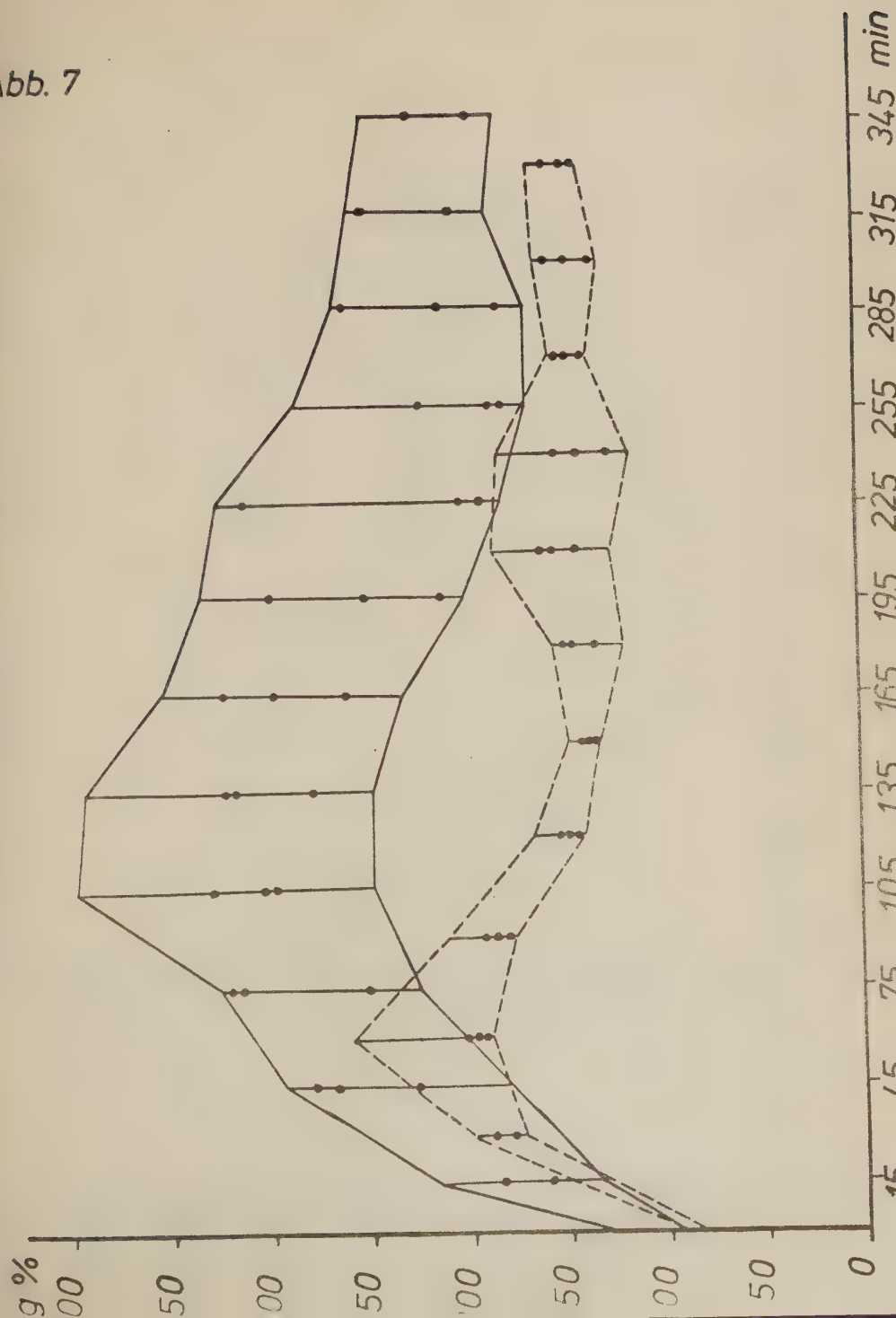


Abb. 8

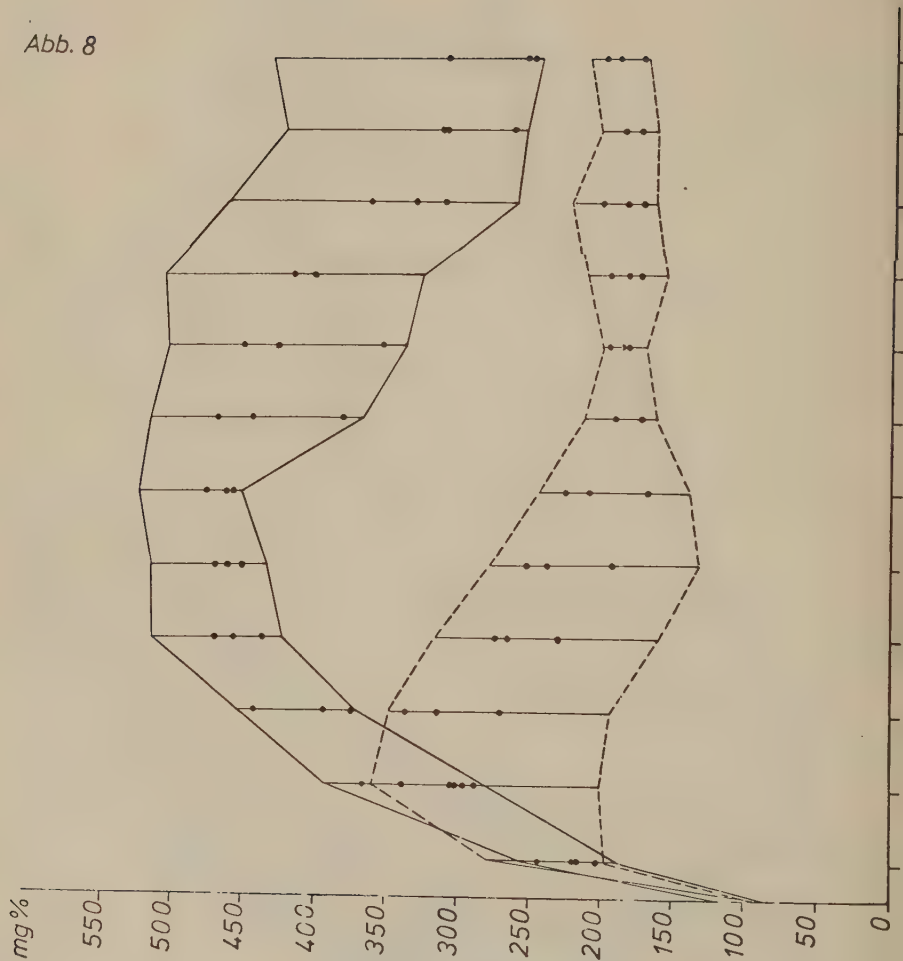


Abb. 9

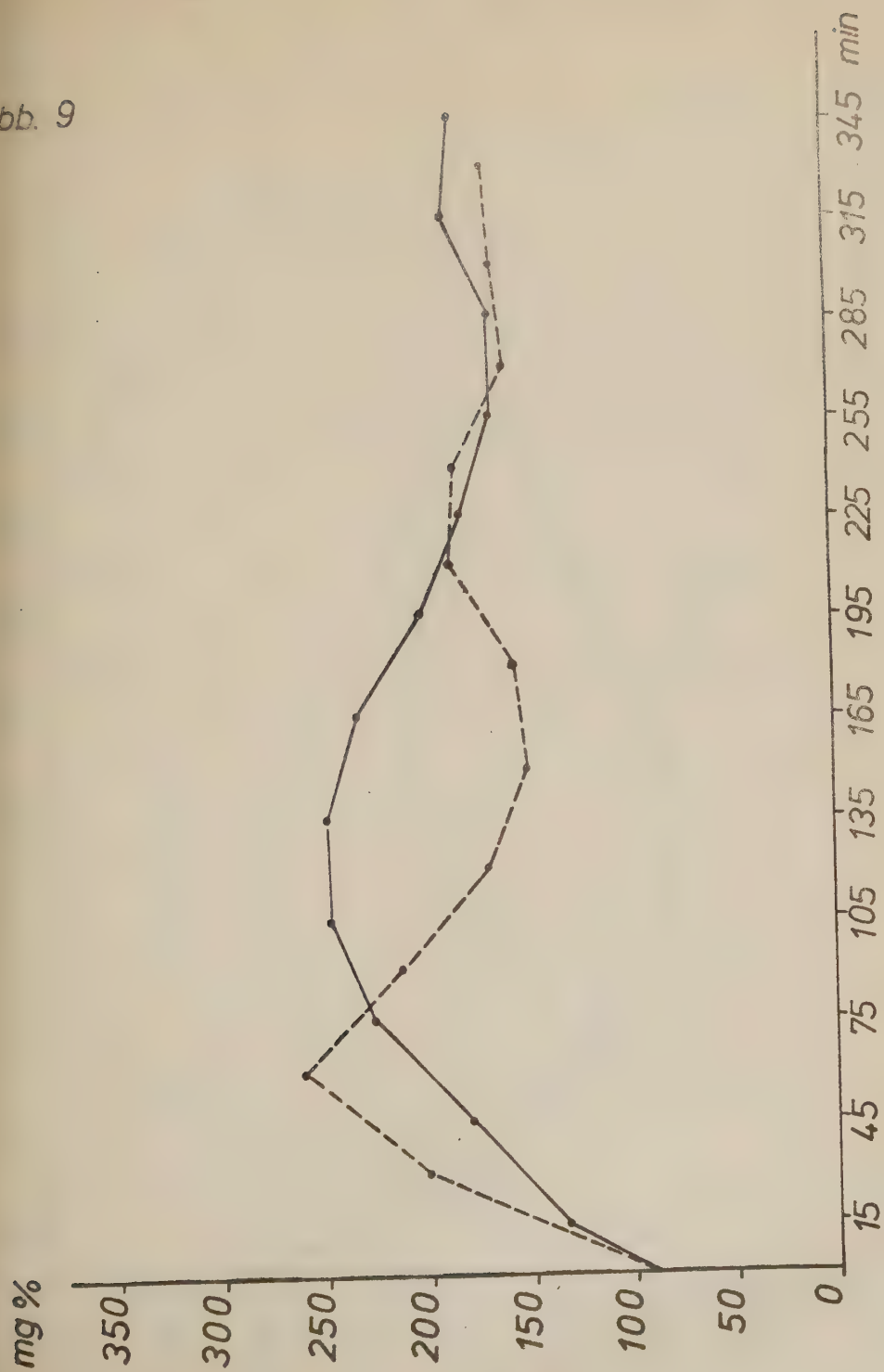


Abb. 10

mg %

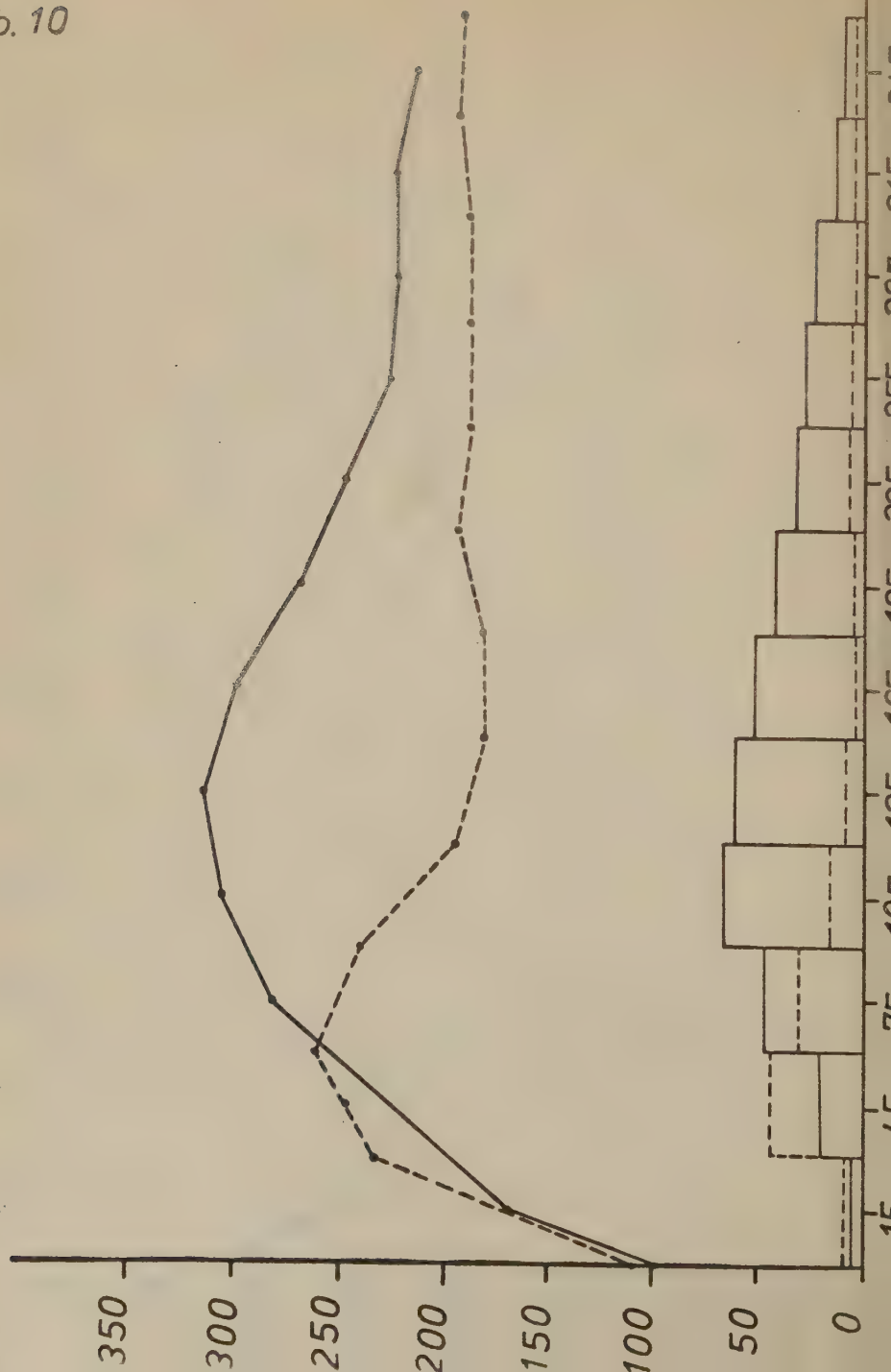
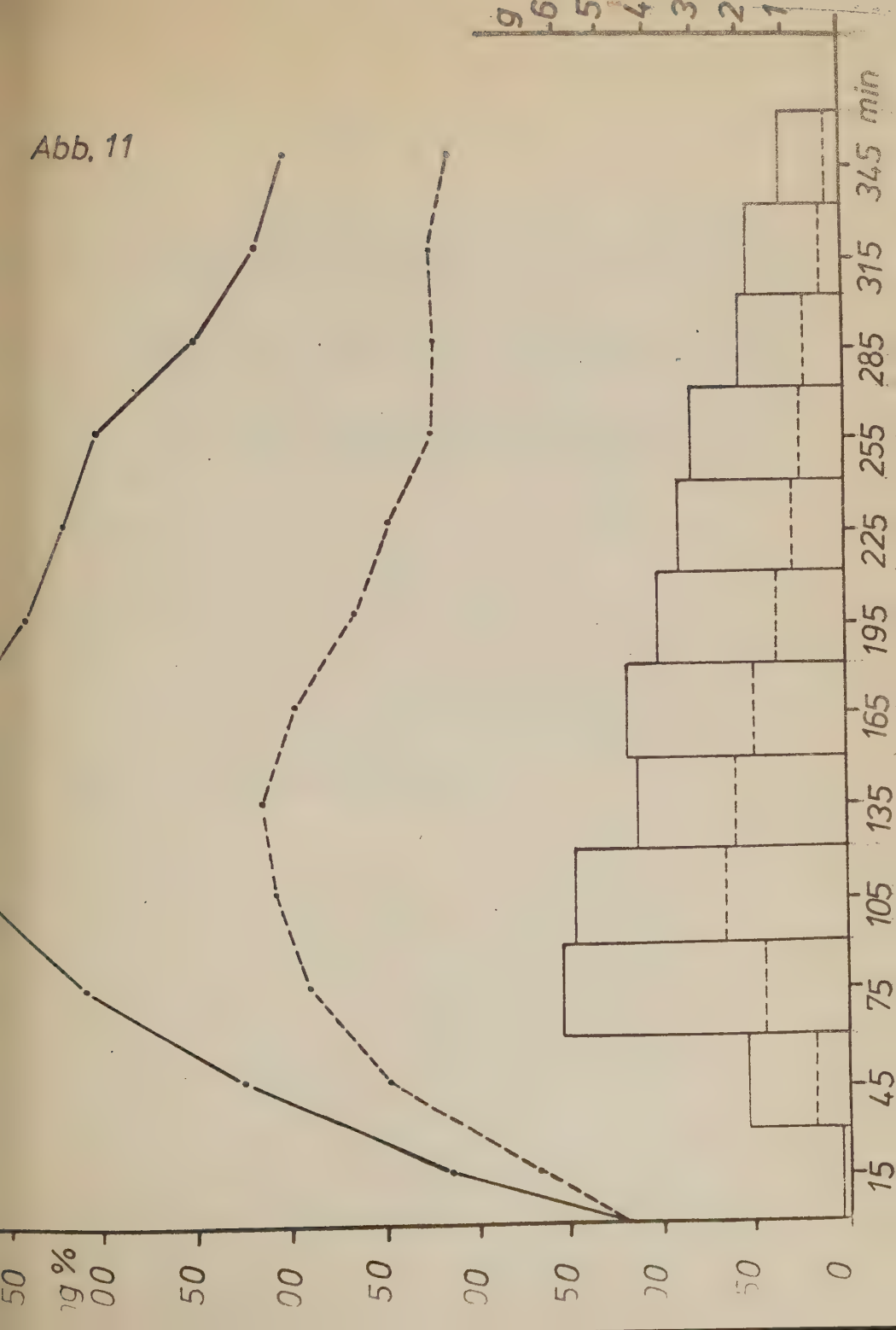


Abb. 11



Herrn Professor Zöllner danke ich für die Überlassung des Themas, ebenso Herrn Dr. Heuckenkamp für die hilfsbereite Beratung bei der Untersuchung der Patienten sowie bei der Abfassung der Arbeit. Weiterhin sei gedankt den Firmen Boehringer Mannheim und Pfrimmer Erlangen für die großzügige Unterstützung mit Testseren und Infusionslösungen. Allen anderen, wenn auch hier ungenannten Mitarbeitern, die mir bei der Arbeit geholfen haben, soll hier nicht weniger gedankt werden.

Lebenslauf

Am 20. April 1943 wurde ich als Sohn des Dr. med. Willy Maier und seiner Ehefrau Dr. med. Christiana Maier, geb. Hartenfeld, in Prag geboren.

Meine Kindheit verbrachte ich bei meinen Großeltern in Langenau Kreis Ulm und trat dort 1949 in die 1. Klasse der Volksschule ein.

Seit Herbst 1950 wohnte ich bei meinen Eltern in Nürtingen. Hier besuchte ich die Grundschule, das Gymnasium und legte 1962 das Abitur ab.

Ich begann im selben Jahr mit dem Medizinstudium an der Universität Heidelberg und bestand nach dem 2. Semester das Vorphysikum und nach dem 6. Semester das Physikum. Nach dem 2. klinischen Semester an der Universität Innsbruck studierte ich an der Universität in München und legte dort im Dezember 1968 das medizinische Staatsexamen ab. Im April 1969 begann ich meine Medizinalassistentenzeit am Kreiskrankenhaus Nürtingen. Im April 1970 erhielt ich die ärztliche Approbation und bin seitdem als Assistenzarzt auf der Internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Nürtingen tätig.

